

Linee Guida AIOM 2006

Neoplasie della mammella

Aggiornamento: dicembre 2006



**Responsabile:
Marco Venturini**

- **Segreteria Scientifica:
Claudia Bighin**
- **Estensori: Mariantonietta Colozza
Giuseppe Canavese
Cataldo Bianco**



Revisori indicati dalle Società Scientifiche:

- **Francesco Boccardo (AIOM)**
- **Filippo Bertoni (AIRO)**
- **Alberto Costa (AIOM)**
- **Massimo Dessena (AIOM)**
- **Luciano Di Martino (SICO)**
- **Paola Papaldo (AIOM)**
- **Giuseppe Sanguineti (AIOM)**
- **Anna Sapino (SIACP)**

INDICE

1 Epidemiologia e screening	Pag. 4
1.1 Incidenza e mortalità	Pag. 4
1.2 Fattori di rischio	Pag. 4
1.3 Screening	Pag. 4
2 Istologia e stadiazione	Pag. 5
2.1 Classificazione istologica	Pag. 5
2.2 Classificazione e stadiazione	Pag. 7
2.3 Fattori prognostici	Pag. 9
2.4 Esami richiesti per la stadiazione	Pag. 9
3 Strategia terapeutica generale	Pag. 11
4 Carcinoma duttale in situ (DCIS)	Pag. 12
5 Carcinoma lobulare in situ (LCIS)	Pag. 14
6 Carcinoma microinvasivo (T1 mic)	Pag. 14
7 Carcinoma invasivo operabile	Pag. 15
7.1 Trattamenti loco-regionali	Pag. 15
7.2 Trattamenti sistemici adiuvanti	Pag. 19
7.3 Terapia sistemica primaria	Pag. 24
7.4 Follow-up	Pag. 26
8 Stadio III o carcinoma infiammatorio	Pag. 27
9 Recidiva loco-regionale	Pag. 28
10 Stadio IV	Pag. 29
10.1 Terapie sistemiche	Pag. 29
10.2 Chirurgia	Pag. 33
10.3 Radioterapia	Pag. 34
10.4 Terapia radiometabolica	Pag. 34
11 Carcinoma mammario nella donna anziana	Pag. 36
12 Situazioni cliniche particolari	Pag. 38
12.1 Carcinoma mammario bilaterale	Pag. 38
12.2 Carcinoma mammario maschile	Pag. 38
12.3 Carcinoma mammario in gravidanza	Pag. 38
13 Definizioni	Pag. 40
14 Riferimenti bibliografici	Pag. 41

1. EPIDEMIOLOGIA E SCREENING

➤ **1.1. INCIDENZA E MORTALITA'**

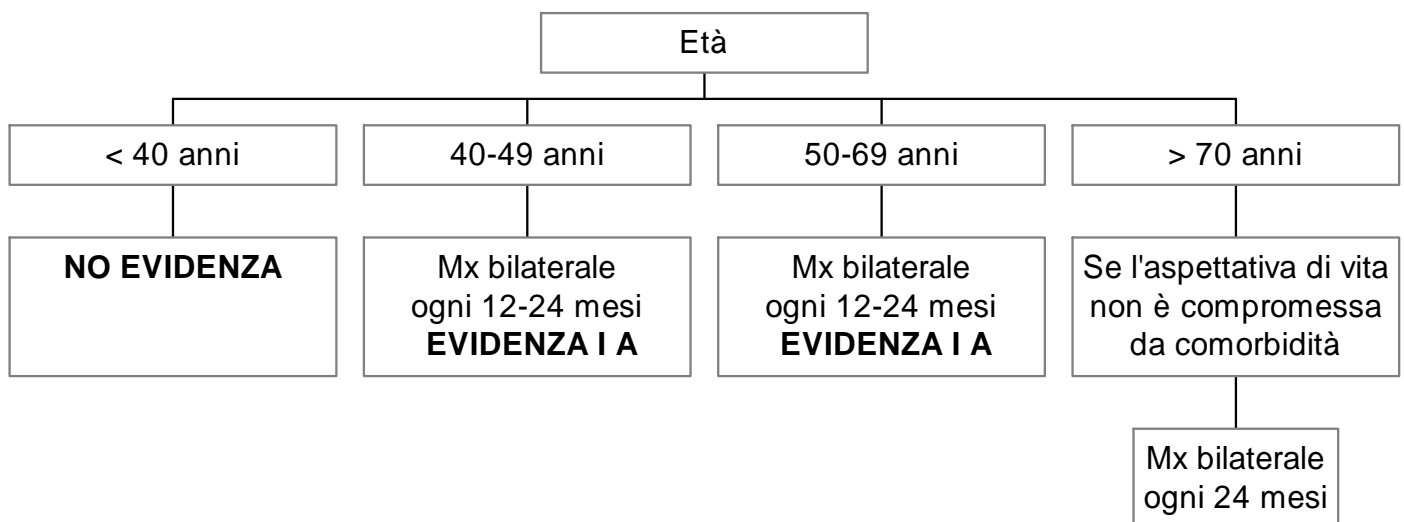
In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne è 139/100.000/anno e la mortalità è 32/100.000 /anno¹. Nell'incidenza, vi è un netto gradiente Nord Centro Sud, con rischi del 40% più elevati al Nord rispetto al Sud. Gli aumenti nel recente quinquennio sono generalizzati e vanno dal 2% al 17%. La mortalità diminuisce pressochè ovunque.

➤ **1.2. FATTORI DI RISCHIO²**

- Età
- Precedente radioterapia toracica (soprattutto se eseguita prima dei 30 anni)
- Storia personale di tumore della mammella
- Precedenti patologie mammarie (iperplasia atipica)
- Anomalie mammografiche (microcalcificazioni)
- Storia familiare di tumore della mammella (madre e/o sorella); menarca precoce; nulliparità; primo figlio in età più avanzata (> 35 anni); menopausa tardiva
- Stile di vita: obesità, scarsa attività fisica, uso di alcool
- Terapia ormonale sostitutiva³
- Fattori genetici⁴: 5-10% di forme ereditarie
 - ❖ Mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2
 - ❖ Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
 - ❖ Sindrome di Cowden
 - ❖ Altre sindromi: atassia-teleangectasia, sindrome di Peutz-Jeghers

➤ **1.3. SCREENING**

- Autopalpazione: non evidenza di efficacia nello screening⁵⁻⁸
- Valutazione clinica della mammella: non evidenza di efficacia nello screening⁹⁻¹¹
- Ecografia: non evidenza di efficacia nello screening¹²
- **Mammografia bilaterale¹³:**



N.B. Per le donne con una storia familiare di tumore della mammella o portatrici della mutazione BRCA1 e BRCA2 i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati tra 30 e 40 anni o almeno 5 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane. (25 anni per le donne portatrici della mutazione dei geni BRCA1/BRCA2), nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione, secondo le linee guida americane sullo screening¹⁴. Lo screening con la risonanza magnetica (RM) delle mammelle ha dimostrato di riuscire a diagnosticare, in questa popolazione, tumori della mammella con una maggiore sensibilità ed in uno stadio più precoce in confronto alla mammografia anche associata all'ecografia¹⁵⁻²⁰. Recentemente è stata effettuata una valutazione costo-efficacia dell'utilizzo della RM in aggiunta alla mammografia verso la sola mammografia per lo screening delle donne portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/BRCA2. Da questa analisi è emerso che l'utilizzo della RM è più vantaggiosa in termini di costo-efficacia nelle donne con la mutazione del gene BRCA1²¹.

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

➤ 2.1. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

Qui di seguito è riportata la classificazione istologica del tumore della mammella²². Il carcinoma duttale invasivo o infiltrante rappresenta il tipo istologico più comune e comprende dal 70% all'80% di tutti i casi. La classificazione anatomico-patologica secondo WHO 2003 prevede i seguenti tipi istologici:

CARCINOMI INVASIVI

- duttale, NAS (non altrimenti specificato)
- lobulare
- tubulare
- cribriforme infiltrante
- midollare
- mucinoso
- Tumori neuroendocrini
- papillare infiltrante
- micropapillare infiltrante
- apocrino
- lipid rich
- secretorio
- oncocitico
- adeoide-cistico
- a cellule aciniche
- a cellule chiare glycogen rich
- infiammatorio

Di ognuna di queste forme possono esistere varianti istologiche (vedi testo WHO 2003) o forme miste con l'associazione di due o più tipi istologici. Indispensabile è la determinazione del grado di differenziazione²³ che deve essere effettuato per tutti gli istotipi.

CARCINOMA IN SITU

Duttale

- intraduttale (in situ)*

Lobulare

- invasivo, NAS
- comedo

Capezzolo

- malattia di Paget, NAS
- malattia di Paget con carcinoma intraduttale
- malattia di Paget con carcinoma duttale invasivo

Altri

- carcinoma non differenziato

I tipi istologici seguenti possono insorgere nella mammella ma non sono considerati tipici tumori mammari:

- Cistosarcoma filloide
- Angiosarcoma
- Linfoma primario

In seguito alle indagini di biologia molecolare sul profilo genico²⁴ dei carcinomi della mammella sono stati individuati cinque sottotipi di carcinomi invasivi :

- carcinoma a cellule luminali tipo A,
- carcinoma a cellule luminali tipo B,
- carcinoma HER2,
- carcinoma a cellule basali,
- carcinoma con assetto genico simile al tessuto mammario normale.

Le differenze nell'espressione genica, condizionano la prognosi e la terapia di questi tumori. Ad esempio nei carcinomi a cellule luminali tipo A, di cui fanno parte alcuni tipi istologici specifici (carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico), sono lesioni che esprimono alti livelli di recettori per gli estrogeni e proteine correlate. Le forme HER2 ovviamente hanno amplificazione del gene e overespressione del recettore stesso. Nei carcinomi a cellule basali rientrano alcuni tipi istologici specifici (carcinoma midollare, carcinomi metaplastici, carcino-sarcomi) e sono così classificati per gli alti livelli di espressione di citocheratine basali (citocheratina 14, e 5/6), E' stata dimostrata la loro correlazione con le mutazioni del gene BRCA1²⁵

La peggiore prognosi dei carcinomi a cellule basali sembra essere correlata alla assenza completa del recettore per gli estrogeni²⁶.

***CARCINOMA INTRADUTTALE E NEOPLASIA DUTTALE INTRAEPITELIALE**

Il carcinoma intraduttale viene attualmente classificato nel contesto delle neoplasie duttali intraepiteliali (DIN) come proposto da Tavassoli²⁷ di cui si propone di seguito la classificazione:

- DIN 1a : iperplasia intraduttale benigna
- DIN 1b : iperplasia intraduttale atipica
- DIN 1c : estesa iperplasia intraduttale atipica, DCIS di grado 1
- DIN 2 : DCIS di grado 2
- Din 3 : DCIS di grado 3

CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS)

La WHO (2003) propone la definizione di Neoplasia Lobulare Intraepiteliale (LIN), suddivedendo in tre gradi:

- LIN1: iperplasia lobulare atipica
- LIN2: carcinoma lobulare in situ classico
- LIN3: carcinoma lobulare in situ con necrosi centrale, o pleomorfo, o a cellule ad anello con castone.

➤ 2.2. CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE

Il sistema di stadiazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) fornisce una strategia per raggruppare le pazienti con una prognosi simile attraverso il sistema TNM²² recentemente modificato.

TNM

Tumore primitivo (T):

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: tumore primitivo non evidenziabile

Tis: carcinoma in situ:

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

Tis (LCIS) Carcinoma lobulare in situ

Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore

T1: tumore della dimensione massima fino a 2 cm

T1mic: microinvasione della dimensione massima di 0.1 cm

T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 0.1 cm e 0.5 cm

T1b: tumore dalla dimensione compresa tra 0.6 cm e 1.0 cm

T1c: tumore dalla dimensione compresa tra 1.1 cm e 2.0 cm

T2: tumore superiore a 2.0 cm ma non superiore a 5.0 cm nella dimensione massima

T3: tumore superiore a 5.0 cm nella dimensione massima

T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute T4a: estensione alla parete toracica

T4b: edema (inclusa cute a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute o noduli cutanei satelliti situati nella stessa mammella

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b

T4d : carcinoma infiammatorio*

*Nota: il carcinoma infiammatorio è un'entità clinico-patologica caratterizzata da un diffuso indurimento infiammatorio della cute della mammella con bordo erisipeloide, di solito senza una massa palpabile.

Linfonodi regionali (N):

Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio se precedentemente asportati)

N0: linfonodi regionali liberi da metastasi

N1: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili

N2: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili* in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

N2a: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture

N2b: metastasi solo clinicamente rilevabili* in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

N3: metastasi in linfonodi sottoclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili* in presenza di metastasi clinicamente evidenti in linfonodi ascellari; o metastasi in linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

N3a: metastasi in linfonodi sottoclaveari e ascellari

N3b: metastasi in linfonodi mammari interni e ascellari

N3c: metastasi in linfonodi sovraclaveari

* Clinicamente rilevabili=rilevati mediante esame clinico o diagnostica per immagini

Classificazione patologica (pN):

pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)

pN0: non metastasi nei linfonodi regionali

pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali, con colorazione standard ematossilina eosina o con colorazioni immunocitochimiche²⁸

- pN0 (i+): non metastasi nei linfonodi regionali, identificate o con colorazione standard ematossilina eosina o con colorazioni immunocitochimiche, presenza di cellule tumorali isolate nessuna maggiore di > 0.2 mm
- pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR negativa
- pN0 (mol+): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR positiva
- pN1mi: micrometastasi (delle dimensioni massime comprese tra 0,2 e 2 mm)
- pN1: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile^a
- pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm
- pN1b: linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile^a
- pN1c: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile
- pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili^b in assenza di metastasi in linfonodi ascellari
- pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm
- pN2b: metastasi clinicamente rilevabile in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi in linfonodi ascellari
- pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in > 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclaveari omolaterali
- pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime > 2 mm); o metastasi in linfonodi sottoclavicolari
- pN3b: metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in > 3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili
- pN3c: metastasi in linfonodo(i) sovraclaveare(i)

^a non clinicamente rilevabile=non rilevabile mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia)

^b clinicamente rilevabile=rilevato mediante esame clinico o diagnostica per immagini o macroscopicamente visibile dal punto di vista anatomopatologico

Metastasi a distanza (M):

Mx: metastasi a distanza non accertabili

M0: metastasi a distanza assenti

M1: metastasi a distanza presenti

➤ RAGGRUPPAMENTO IN STADI

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0

	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadio IIIB	T4	ogni N	M0
Stadio IIIC	ogni T	N3	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1

➤ 2.3. FATTORI PROGNOSTICI²⁹

- Esistono fattori validati che si sono dimostrati essere importanti dal punto di vista prognostico ed utili nella scelta del tipo di trattamento quali:
 - Dimensioni del tumore
 - Stato dei linfonodi ascellari
 - Grado istologico
 - Tipo istologico (istologie a prognosi favorevole: tubulare, mucinoso e papillare)
 - Stato dei recettori ormonali
 - Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)
- La sovraespressione del c-erbB-2 è attualmente riconosciuta come un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta non solo all'anticorpo monoclonale Trastuzumab ma anche al Tamoxifene³⁰.
- Altri fattori (indici di proliferazione, invasione vascolare e/o linfatica, p53, catepsina D, UPA/PAI-1, ciclina E), pur estesamente studiati dal punto di vista biologico e clinico, o non sono ancora stati validati o come nel caso dell'UPA/PAI-1, pur avendo raggiunto un livello di evidenza 1, non sono ampiamente utilizzati per la necessità di utilizzare una discreta quantità di tessuto tumorale congelato e per i risultati subottimali in termini di sopravvivenza libera da malattia ottenuti ad un follow up di 10 anni nelle pazienti con livelli bassi.

➤ 2.4. ESAMI RICHIESTI PER STADIAZIONE

- L'esame obiettivo, un emocromo completo e un profilo biochimico completo andrebbero eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella operato
- Una stadiazione pre-operatoria con esami strumentali non è raccomandata in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica nelle pazienti a basso rischio di recidiva (N-).
- Nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (N+, T3-T4) o con segni clinici o di laboratorio sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie è indicata una stadiazione biochimica e strumentale completa con marcatori tumorali (CEA, CA 15-3), radiografia standard o TC del torace, ecotomografia o TC o RMN epatica e scintigrafia ossea.
- La RMN mammaria costituisce la metodica più sensibile per lo studio delle protesi mammarie e per la valutazione del tumore residuo dopo chemioterapia neoadiuvante. E' da considerare una metodica integrata nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva, nella ricerca di un carcinoma occulto, nella stadiazione loco-regionale (multicentricità, multifocalità, infiltrazione del muscolo pettorale, linfonodi regionali).

3. STRATEGIA TERAPEUTICA GENERALE

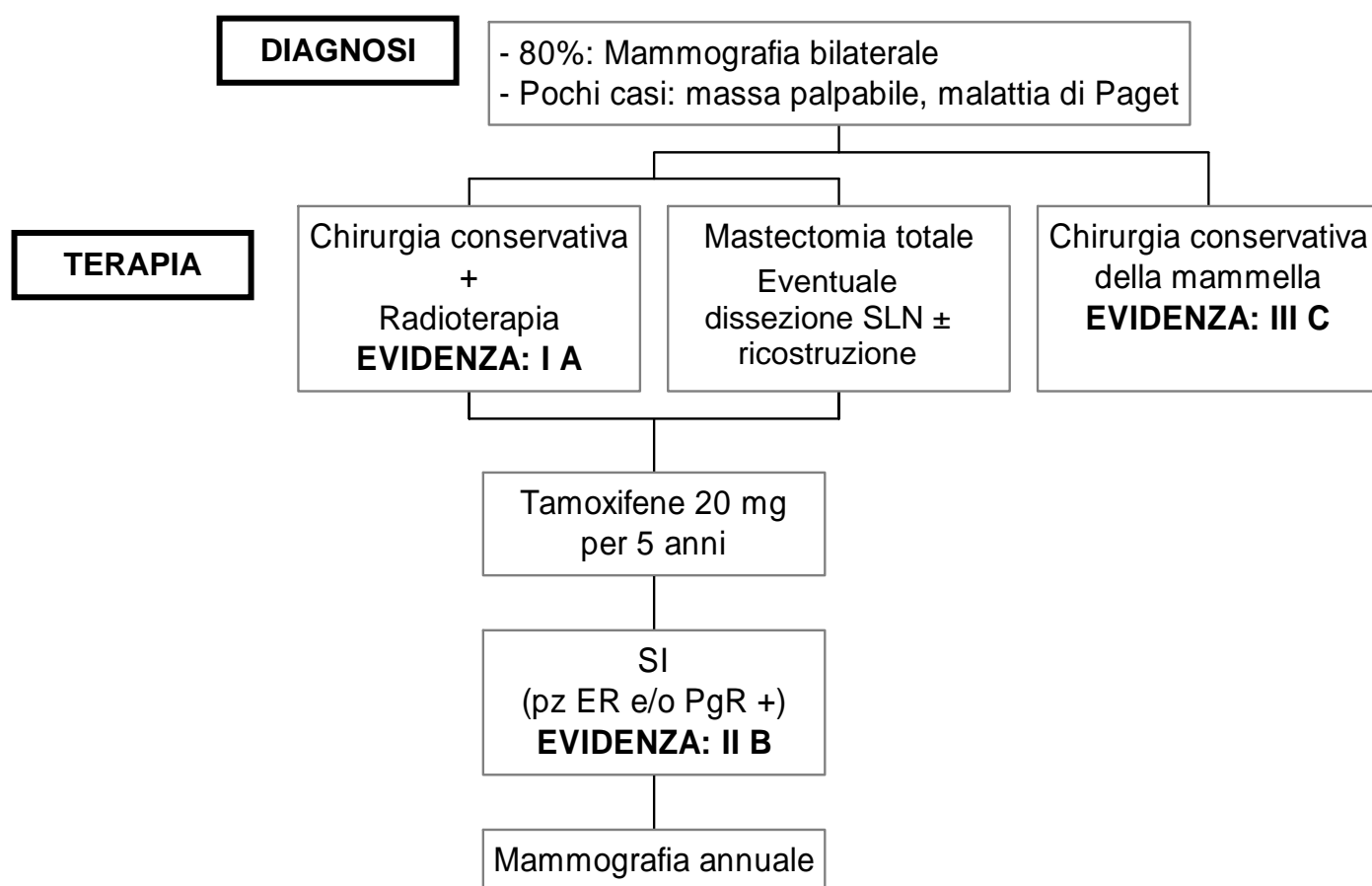
Stadio	TNM	Strategia Terapeutica
0	Tis N0 M0 <ul style="list-style-type: none"> • LCIS • LCIS (multicentrico) • DCIS (unicentrico) • DCIS (multicentrico, >5 cm) 	<p>Ampia escissione ± Tam Mastectomia sottocutanea* o “skin sparing”# (Evidenza IVA) ± Tam</p> <p>Ampia escissione + RT (Evidenza IA) o Ampia escissione o Mastectomia sottocutanea o “skin sparing” (Evidenza IA) con ev. diss. linf. sentinella (Evidenza VIB) ± Tam se ER+ and/or PgR+</p> <p>Mastectomia totale o “skin sparing” (Evidenza IIA) con ev. diss. linf. Sentinella (DLS) (Evidenza VIB) ± Tam se ER+ and/or PgR+</p>
I IIA	T1N0M0 T2N0M0 (T< 3 cm)	<p>Tumorectomia + DLS + RT + Terapie Mediche Adjuvanti (TMA) (Evidenza IIA) o</p> <p>Tumorectomia + Diss. Ascellare + RT +TMA (Evidenza IA) o</p> <p>Mastectomia radicale** (Evidenza IA)</p>
IIA	T2N0M0 (T> 3 cm) T0N1M0 T1N1M0	<p>Tumorectomia + Diss. Ascellare + RT +TMA (Evidenza IA) o</p> <p>Mastectomia radicale** (Evidenza IA)</p>
IIB	T2N1M0 T3N0M0	<p>Mastectomia totale + Dissezione ascellare + RT + TMA (Evidenza IA) o</p> <p>Mastectomia totale + DLS + RT + TMA (Evidenza IA) o</p> <p>TM Neoadiuvante + Chirurgia + RT (Evidenza IIB)</p>
<i>Carcinoma Mammario Localmente Avanzato (LABC)</i>		
IIIA	T0-3 N1-2 M0	TM Neoadiuvante + Chirurgia + RT
IIIB	T4 N0-2 M0	o
IIIC	T1-4 N3 M0	Mastectomia totale + dissezione ascellare + TMA + RT (Evidenza IA)
	T4d N1-3 M0	TM Neoadiuvante + RT ± Mastectomia radicale (Evidenza IIIA)
<i>Carcinoma Mammario Metastatico</i>		
IV	T1-4 N1-3 M1	Terapie Mediche ± Chirurgia ± RT (Evidenza IVA)

* M. sottocutanea: conservazione del complesso areola-capezzolo

M. skin-sparing: asportazione complesso areola-capezzolo ed ev. minima quantità di cute

** M. radicale in casi selezionati (che comprende la dissezione ascellare)

4. CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS)



TERAPIA LOCALE

- Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice³¹ in grado di guarire il 98% delle lesioni. Con l'affermarsi dei trattamenti chirurgici conservativi per le pazienti con neoplasie invasive, l'escissione ampia con margini indenni seguita da RT è diventato progressivamente l'intervento più comune per il DCIS, in assenza di controindicazioni al suo uso. Non esistono tuttavia studi randomizzati di confronto tra la mastectomia e la chirurgia conservativa + radioterapia.
- Per quanto riguarda la definizione di margini patologici negativi c'è ancora molta controversia. I margini >10mm sono generalmente accettati come negativi anche se questo limite potrebbe essere eccessivo e portare talora a risultati estetici non ottimali; i margini <1 mm sono considerati inadeguati mentre non ci sono dati sufficienti per stilare raccomandazioni per quelli compresi tra 1 e 10mm.
- La biopsia del linfonodo sentinella è indicata se viene effettuata la mastectomia³².
- Lo studio NSABP B-17³³ ha randomizzato 818 donne trattate con biopsia escissionale a margini negativi per DCIS a radioterapia sulla mammella residua o a nessun ulteriore trattamento. La sopravvivenza libera da eventi (nuova malattia ipsilaterale, malattia controlaterale, metastasi, secondo tumore, morte per ogni causa) a 8 anni è risultata essere del 75% nel braccio con RT e del 62% nel braccio di controllo (p=.00003) con una riduzione statisticamente significativa delle riprese a carico della mammella omolaterale sia di tipo invasivo che non invasivo. Il vantaggio della RT complementare è stato osservato in tutti i sottogruppi analizzati. Quindi, l'escissione locale seguita dalla RT sulla mammella residua è un trattamento accettabile per il DCIS localizzato. Questi risultati

sono stati confermati da uno studio analogo condotto dall'EORTC³⁴, anche ad un follow-up di 10 anni³⁵, e da uno studio multicentrico con un disegno fattoriale 2x2 in cui le pazienti sono state randomizzate a ricevere RT o non RT, tamoxifene o non tamoxifene³⁶. Nonostante studi retrospettivi abbiano identificato fattori di rischio di ricaduta locale dopo la sola chirurgia conservativa, al momento attuale non è possibile individuare gruppi di pazienti a rischio veramente basso di ripresa per i quali la RT complementare potrebbe non essere necessaria.

- Recentemente in uno studio prospettico 158 pazienti con DCIS grading 1-2, di diametro ≤ 2.5 cm e con margini liberi ≥ 1 cm sono state trattate con la sola escissione ma il rischio di recidiva locale ipsilaterale è stato elevato per cui lo studio è stato chiuso prima di aver raggiunto l'accrual previsto³⁷. Pertanto la RT dovrebbe essere somministrata a tutte le pazienti indipendentemente dai fattori di rischio in attesa di studi prospettici e di ulteriori dati.
- Per la malattia di Paget senza nodulo è prevista la quadrantectomia centrale o la mastectomia totale (in caso di mammella di piccole dimensioni). E' necessario ricorrere alla RT complementare in caso di intervento chirurgico conservativo³⁸.

TERAPIA SISTEMICA

- Chemioterapia: nessuna indicazione
- Ormonoterapia: l'uso del Tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare un'opzione terapeutica per le pazienti con DCIS e recettori ormonali positivi³⁹ ed è proponibile per quelle a rischio più elevato in assenza di controindicazioni al suo utilizzo (valutandone il bilancio tra benefici attesi e potenziali rischi di effetti collaterali).
- Lo studio randomizzato NSABP B-24⁴⁰ ha dimostrato che le pazienti operate per DCIS che ricevono Tamoxifene 20 mg/die per 5 anni dopo chirurgia conservativa e RT ottengono un beneficio in termini di sopravvivenza libera da eventi (DFS) rispetto alle pazienti nel gruppo di controllo (8.2% verso 13.4%). Non sono state rilevate però differenze in termini di sopravvivenza globale (OS). Inoltre, le pazienti che ricevevano Tamoxifene hanno avuto una maggiore incidenza di tumore dell'endometrio e di eventi cerebrovascolari.
- In un altro studio multicentrico condotto in Inghilterra, Australia e Nuova Zelanda in pazienti più anziane, reclutate da un programma di screening, con DCIS completamente escisso, il tamoxifene ha determinato una riduzione dell'incidenza dei carcinomi in situ ma non dei carcinomi invasivi mentre la radioterapia ha ridotto soprattutto l'incidenza di carcinomi in situ ma anche di quelli invasivi omolaterali. Non è stata osservata alcuna interazione tra le due modalità di trattamento³⁶.

5. CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS)

Non è noto se questa lesione costituisca una lesione premaligna o sia piuttosto un marcatore che identifica una donna ad aumentato rischio di sviluppare un tumore mammario. Per questo motivo nell'ultima edizione della WHO (2003) è stato inserito tra le LIN. Molte pazienti con LCIS possono non ricevere alcuna terapia locale aggiuntiva dopo la biopsia diagnostica⁴¹. Non esiste evidenza che sia richiesta una re-escissione per ottenere margini negativi. Successivamente alla biopsia, può essere scelta una delle seguenti opzioni terapeutiche:

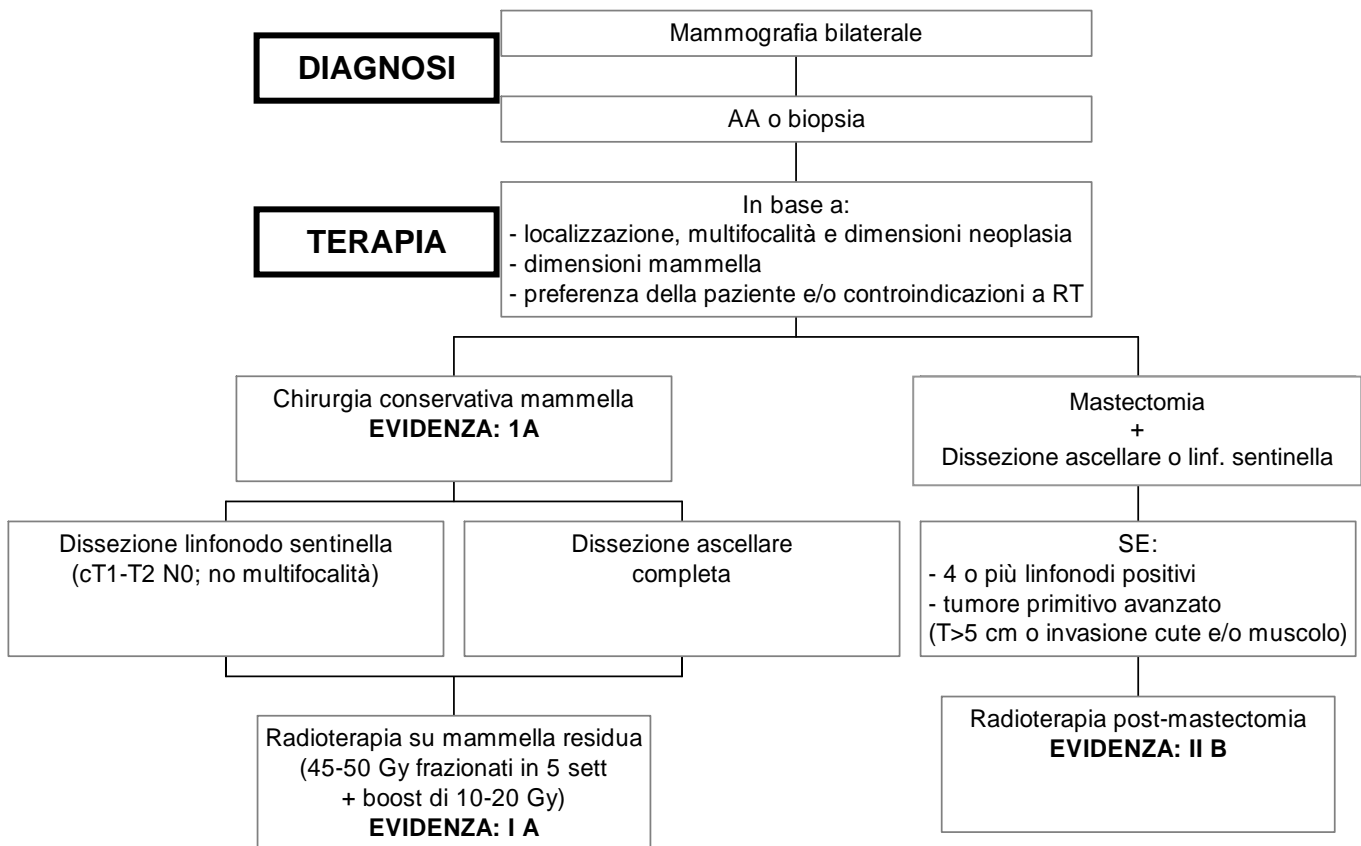
- Osservazione: esame clinico ogni 6-12 mesi e mammografia annuale
- Tamoxifene per 5 anni: come chemioprevenzione. Nello studio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) P1 il tamoxifene somministrato per 5 anni ha determinato una riduzione del rischio di sviluppare un tumore della mammella invasivo del 56% nelle donne con LCIS⁴².
- Mastectomia bilaterale profilattica, senza dissezione ascellare ± ricostruzione in casi selezionati.

6. CARCINOMA MICROINVASIVO (T1 mic)

Si può eseguire sul T, come nelle altre forme invasive, un intervento chirurgico conservativo o demolitivo. Per quanto riguarda l'N, è possibile applicare la metodica del linfonodo sentinella anche dopo diagnosi istologica definitiva sulla biopsia escissionale, considerato che il metodo bioptico (agobiopsia o biopsia escissionale) e il volume del pezzo operatorio non sembrano condizionare l'accuratezza della ricerca del linfonodo sentinella, come dimostrato in due studi clinici condotti rispettivamente su 283 e 2206 pazienti⁴³⁻⁴⁴ e riportato nelle linee guida ASCO³² recentemente pubblicate.

7. CARCINOMA INVASIVO OPERABILE

➤ 7.1. TRATTAMENTI LOCO-REGIONALI



CHIRURGIA

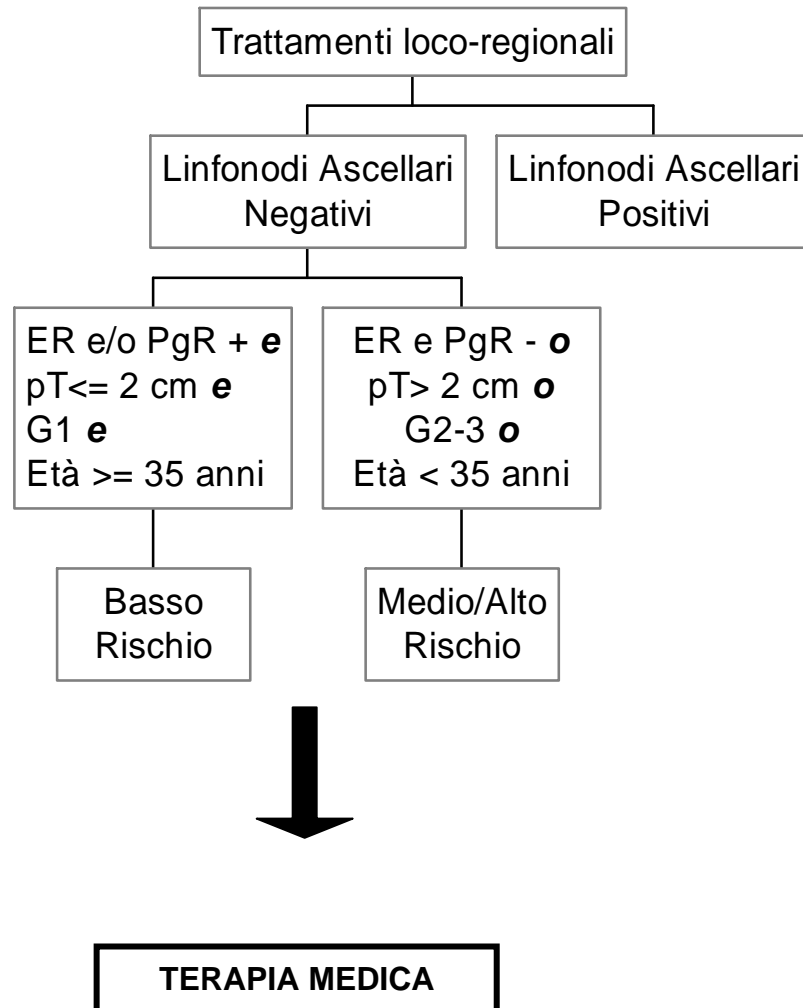
- Il trattamento loco-regionale standard del carcinoma invasivo in stadio I-II è costituito dalla mastectomia totale o dalla chirurgia conservativa associata alla RT, poiché gli studi randomizzati hanno dimostrato che non esistono differenze in termini di sopravvivenza tra le due modalità di trattamento anche ad un follow-up relativamente lungo⁴⁵⁻⁵². La scelta sul tipo di intervento dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente, e dalla presenza o meno di controindicazioni alla RT. La radioterapia è parte integrante del trattamento conservativo e fattori che controindicano la radioterapia controindicano l'intera strategia.
- Le controindicazioni generali all'approccio conservativo includono: impossibilità di accedere ad un centro di radioterapia per problemi logistici, condizioni fisiche generali o psichiche della paziente, presenza di microcalcificazioni diffuse, sospette o maligne, tumori multicentrici, neoplasie di 4-5 cm in mammelle di piccole dimensioni, impossibilità di ottenere dei risultati estetici soddisfacenti. Esistono poi controindicazioni specifiche per la radioterapia, assolute e relative. Le controindicazioni assolute sono la gravidanza (in alcuni casi tuttavia può essere presa in considerazione la chirurgia conservativa nel III trimestre se il trattamento radiante è previsto dopo il parto), l'impossibilità di mantenere una posizione di trattamento adeguata per una corretta irradiazione e alcune malattie del collagene in fase attiva (lupus, sclerodermia, dermatomiosite). Controindicazioni relative sono: precedente RT locale (inclusa l'irradiazione toracica per linfoma di Hodgkin), volume mammario non ottimale per una corretta irradiazione, malattie del collagene in fase non attiva con interessamento della cute (ad es lupus, sclerodermia), tumori multifocali che richiedono due o più incisioni, tumori > 5 cm, tumori retroareolari o malattia di Paget (se prevedono la rimozione dell'areola e del capezzolo), precedente chirurgia ricostruttiva mammaria.

- Per quanto riguarda il trattamento dei linfonodi ascellari omolaterali, la dissezione ascellare completa o limitata al I-II livello è considerata uno standard⁵³. In una meta-analisi condotta da Orr⁵⁴ di quattro studi randomizzati è emerso un modesto vantaggio in termini di sopravvivenza (4,7%; CI 95% = 1,9-7,5%; p<0.01) attribuibile alla dissezione ascellare di principio. Invece, nello studio B-04 condotto da Fisher et al⁵⁵, sia la sopravvivenza libera da malattia sia la sopravvivenza globale non sono risultate significativamente differenti in 1079 pazienti clinicamente N0 randomizzate in tre braccia di studio (mastectomia radicale, mastectomia totale con RT, mastectomia totale con dissezione ascellare dilazionata alla comparsa di metastasi ascellari). Infine, in uno studio condotto da Greco et al⁵⁶, 401 pazienti con tumore in stadio T1-2 N0 sono state sottoposte a dissezione solo al momento della ripresa ascellare di malattia; la frequenza di ricadute è stata del 2% nei T1a, 1,7% nei T1b, 10% nei T1c e 18% nei T2. Sulla base dei risultati ottenuti gli autori suggeriscono che nei T1a-b è possibile evitare la dissezione di principio.
- La dissezione selettiva del linfonodo sentinella può essere considerata uno standard terapeutico, sebbene non siano ancora disponibili i risultati di due studi randomizzati su ampia casistica condotti in Europa e negli Stati Uniti. Numerose esperienze pilota non hanno osservato nessuna ripresa regionale di malattia in pazienti con linfonodo sentinella negativo, non sottoposte a dissezione ascellare⁵⁷⁻⁶⁰. Veronesi e coll⁶⁰ hanno riportato i risultati di uno studio randomizzato in cui 516 pazienti con tumore ≤2 cm sono state assegnate, dopo una chirurgia conservativa, ad un trattamento con biopsia del LS (identificato con linfoscintigrafia) e dissezione ascellare o con biopsia del LS e dissezione ascellare solo in caso di positività del LS. Il numero dei LS positivi è stato simile nei due gruppi. Nel gruppo sottoposto a dissezione ascellare il 4,6% delle pazienti con LS negativo avevano metastasi negli altri linfonodi asportati per cui l'accuratezza è stata del 96,9%, la sensibilità del 91,2% e la specificità del 100%. Ad un follow-up di 46 mesi non è stata evidenziata una ripresa di malattia a livello dei linfonodi ascellari nelle pazienti non sottoposte a dissezione ascellare e non sono state osservate differenze fra i due gruppi in SLM e SG. Tenendo però conto della casistica limitata, questo studio non può fornire dati definitivi sulla sopravvivenza.
- Le recenti linee guida dell'ASCO indicano che la dissezione del LS è un'appropriata alternativa per la stadiazione del cavo ascellare nelle donne con carcinoma mammario iniziale. La dissezione ascellare completa rimane lo standard nelle pazienti con LS positivo. La dissezione del LS non è raccomandata per i tumori T3-T4, il carcinoma infiammatorio, in caso di linfonodi palpabili, di precedente chirurgia sulla mammella e/o sull'ascella e di precedente chemioterapia neo-adiuvante³².
- E' necessario sottolineare che tale tecnica deve essere eseguita presso centri con adeguato *expertise* (v. Biopsia del Linfonodo Sentinella, pag. 155-8, FONCAM).
- Dopo un intervento sulla mammella sia esso una mastectomia o un intervento conservativo se necessario è possibile praticare interventi di Ricostruzione Mammaria, sempre dopo preciso ed accurato consenso informato delle pazienti.

RADIOTERAPIA

- Dopo chirurgia conservativa, la radioterapia deve comprendere tutta la mammella residua.
- Sebbene il tipo di frazionamento `standard` sia quello di 50 Gy in 25 frazioni, 5 volte alla settimana, uno studio canadese⁶¹ ha dimostrato che, per pazienti selezionate, uno schema di frazionamento ipofrazionato (42.5 Gy/16 frazioni/22 giorni) può essere un'accettabile alternativa sia in termini di controllo locale di malattia sia in termini di risultati cosmetici (livello I). L'aggiunta di un supplemento di dose (boost) (10-16 Gy) sul letto tumorale riduce il rischio di ricaduta locale senza generalmente aggiungere tossicità al trattamento, e con un modesto impatto sul risultato estetico. Il vantaggio assoluto in termini di controllo locale, tranne che nel sottogruppo di pazienti con età inferiore a 50 aa, è generalmente modesto (<<10%). Il boost rimane un'opzione da valutarsi nel singolo caso soprattutto in relazione al rischio di ricaduta locale e alla possibilità tecnica di confinare l'irradiazione al solo letto tumorale. La tecnica più adeguata di irradiazione deve essere stabilita individualmente: radioterapia a fasci esterni con elettroni o brachiterapia sono in generale preferibili rispetto ad altre modalità di irradiazione (tangenziali ridotti).

- In caso di margini di resezione positivi e' ragionevole prendere in considerazione la re-escissione chirurgica o la mastectomia soprattutto quando l'interessamento del margine non e' soltanto focale. Se il re-intervento non e' effettuato, e' pratica corrente la somministrazione di un supplemento di dose di radioterapia sul letto tumorale (15-20 Gy), pur in mancanza di studi che ne supportino l'indicazione.
- Dopo mastectomia, la radioterapia sulla parete toracica e' indicata per tumori primitivi >5 cm (pT \geq 3) o per interessamento metastatico di 4 o piú linfonodi ascellari⁶². In quest'ultimo caso, la radioterapia aumenta sia il controllo locoregionale (livello I) sia la sopravvivenza (livello II).
- La RT sui linfonodi ascellari puó essere raccomandata nelle pazienti sottoposte ad una dissezione ascellare (livelli I e II) incompleta (in presenza di residuo di malattia o di fondato sospetto di presenza di malattia residua). L'irradiazione dei linfonodi sovraclavari e' raccomandata per tumori pT3-T4 e per i T1-2 con 4 o piú linfonodi ascellari positivi⁶². L'indicazione all'irradiazione della catena mammaria interna e' controversa.
- Dati di letteratura dimostrano che il possibile vantaggio in sopravvivenza che deriva da un migliore controllo locoregionale dopo RT sulla parete toracica e/o linfonodi puo' essere perso per un eccesso di mortalita' (cardiaca) legata alla inclusione di una porzione significativa di cuore nel volume irradiato (livello I). La raccomandazione e' di utilizzare modalita' di irradiazione che riducano al minimo il volume di cuore (e polmone) irradiati, soprattutto quando alcuni chemioterapici (e tra questi le antracicline) sono parte del trattamento.
- Il timing ottimale, cioe' la modalita' piú opportuna con cui la RT deve seguire la chirurgia ed integrarsi con la chemioterapia, non e' noto. Nelle pazienti non candidate a trattamento chemioterapico la radioterapia dovrebbe iniziare dopo la guarigione della ferita chirurgica e comunque non oltre 12 settimane dall'intervento. Sembra esserci una riduzione della sopravvivenza se il ritardo e' superiore a 12 settimane⁶³.
- Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, la modalita' preferenziale di associazione chemioradioterapica dovrebbe essere quella sequenziale soprattutto se vengono utilizzati regimi contenenti antracicline per il potenziale rischio di cardiotoxicita'. Studi di fase I-II hanno evidenziato che l'irradiazione limitata alla sede del tumore, o irradiazione parziale della mammella dopo chirurgia conservativa puo' rappresentare una strategia terapeutica adeguata in pazienti selezionate e studi di fase III sono in corso per validarne l'efficacia rispetto alla classica irradiazione di tutta la mammella⁶⁴⁻⁶⁶. Il vantaggio principale sarebbe la riduzione della durata del trattamento radiante con vantaggi logistici per le pazienti e/o il decongestionamento delle liste di attesa dei centri di radioterapia. Vantaggi teorici, non dimostrati, includono un minore rischio di effetti collaterali e un minore costo rispetto alla irradiazione completa della mammella. L'irradiazione parziale della mammella puo' essere ottenuta con radioterapia a fasci esterni, brachiterapia interstiziale (sia low dose rate, sia high dose rate) brachiterapia con MammoSite e radioterapia intraoperatoria. Il volume irradiato e la dose somministrabile variano considerevolmente da una tecnica all'altra. Solo la brachiterapia interstiziale ha risultati a 5 anni di follow up⁶⁴⁻⁶⁵. La selezione delle pazienti e' controversa. L'RTOG nei due studi finora completati [RTOG 9517 e 0319] ha selezionato pazienti in stadio T1-T2 (lesioni \leq 3 cm), N0-1 (\leq 3 N+), lesioni unifocali con margini di resezione negativi, assenza di estesa componente intraduttale. Nonostante la rapida diffusione della metodica, l'irradiazione parziale della mammella e' da considerarsi un approccio sperimentale finche' gli studi randomizzati sopraccitati non forniranno dati di confronto con l'approccio tradizionale. L'unica categoria di pazienti che al momento puo' essere considerata eleggibile per irradiazione parziale della mammella al di fuori di uno studio controllato e' rappresentato dalle pazienti che, in stadio iniziale di malattia e senza fattori di elevato rischio di ricaduta locale dopo chirurgia conservativa, sono nell'impossibilita' (logistica) di ricevere un trattamento di radioterapia esterna su tutta la mammella, previo consenso informato particolarmente sul rischio di effetti collaterali.



7.2. TRATTAMENTI SISTEMICI ADIUVANTI

	Tumore endocrino-responsivo		Tumore non endocrino-responsivo	
	Pre-menopausa	Post-menopausa	Pre-menopausa	Post-menopausa
Linfonodi Negativi <ul style="list-style-type: none"> Basso Rischio 	TAM EVIDENZA I A o nulla	TAM o AI* EVIDENZA I A o nulla	Non applicabile	Non applicabile
Linfonodi negativi <ul style="list-style-type: none"> Medio Rischio 	Chemioterapia + TAM EVIDENZA I A ± ablazione ovarica o Ablazione ovarica + TAM o TAM o Ablazione ovarica	Chemioterapia →TAM o AI* EVIDENZA I A o TAM o AI*	Chemioterapia EVIDENZA I A Chemioterapia EVIDENZA I A	
Linfonodi Positivi	Chemioterapia →TAM EVIDENZA I A (± ablazione ovarica) o Ablazione ovarica + TAM	Chemioterapia →TAM o AI* EVIDENZA I A o TAM o AI*		

*Per quanto riguarda la scelta degli inibitori dell'aromatasi (AI), sulla base dei risultati degli studi clinici finora condotti, le seguenti opzioni sono da ritenersi valide:

- l'anastrozolo ed il letrozolo possono essere utilizzati fin dall'inizio in sostituzione del tamoxifene per 5 anni;
- dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene, l'exemestane o l'anastrozolo possono essere somministrati fino a 5 anni complessivi;
- dopo 5 anni di terapia con tamoxifene, il letrozolo può essere somministrato per altri 5 anni.

ORMONOTERAPIA

Indicata in tutte le pazienti con tumori ormonoresponsivi indipendentemente dallo stato linfonodale, dall'età, dallo stato menopausale e dall'utilizzo o meno della chemioterapia.

Nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi.

- **Tamoxifene**⁶⁷: viene considerato ancora il trattamento standard per le donne in premenopausa mentre per quelle in postmenopausa può essere somministrato per 2-3 o per 5 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi. L'indicazione è inoltre per le donne che rifiutano o per le quali è controindicato l'uso degli inibitori dell'aromatasi
 - Dose: 20 mg al giorno
 - Durata trattamento: 5 anni (5 anni>2 anni>1 anno); se >5 anni → no aumento beneficio, aumento tossicità
 - Se indicato in combinazione alla chemioterapia va iniziato al termine di quest'ultima⁶⁸.

• **Inibitori dell'aromatasi:** Fino a qualche mese fa l'indicazione all'utilizzo di questi farmaci era per le donne in post-menopausa che presentavano delle controindicazioni assolute o relative all'uso del tamoxifene (storia di eventi trombotici o di malattie cerebrovascolari o di patologie endometriali)⁶⁹. Attualmente gli inibitori dell'aromatasi sono considerati farmaci di prima scelta nelle donne in postmenopausa o da soli per 5 anni o in sequenza al tamoxifene dopo 2-3 anni e per 5 anni complessivi o nelle pazienti che hanno completato i 5 anni di terapia con tamoxifene per altri 5 anni, soprattutto se ad elevato rischio di ripresa. Lo studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) che ha arruolato 9366 donne in postmenopausa ha dimostrato ad un follow-up di 68 mesi che l'anastrozolo è superiore al tamoxifene ed alla combinazione con un miglioramento in sopravvivenza libera da malattia (HR 0.87, p=0.01) e tempo alla ripresa (HR 0.79, p=0.0005) e con un vantaggio superiore in quelle con recettori ormonali positivi⁷⁰. Retrospectivamente è stato evidenziato che le pazienti che traggono i maggiori benefici dall'anastrozolo sono quelle con ER-positivi e PgR-negativi rispetto agli altri sottogruppi. Non differenze significative in sopravvivenza globale tra i tre bracci. Inoltre, sono stati pubblicati i risultati di uno studio che ha randomizzato le pazienti trattate con tamoxifene per 2-3 anni a proseguire con lo stesso trattamento o ad iniziare l'exemestane per una durata complessiva di 5 anni⁷¹. Ad un follow-up di 37.4 mesi l'exemestane ha ridotto significativamente il rischio di eventi del 27% (p=0.0001) con un beneficio assoluto di 4,7% in sopravvivenza libera da malattia a 3 anni. Recentemente sono stati presentati i risultati ad un follow-up mediano di 58 mesi in termini di sopravvivenza globale. Nelle pazienti con recettori ormonali positivi, il passaggio all'exemestane dopo 2-3 anni di tamoxifene determina una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte (HR=0.83, p=0.04)⁷². In altri 2 studi con disegno simile le pazienti trattate con tamoxifene per 2-3 anni sono state randomizzate o a proseguire il tamoxifene o ad iniziare l'anastrozolo per un totale di 5 anni⁷³⁻⁷⁴. Ad un follow up di circa 2 anni, le pazienti che hanno ricevuto anastrozolo hanno ottenuto una significativa riduzione del rischio di ripresa di malattia in entrambi gli studi e solo un trend per una riduzione del rischio di morte nello studio italiano⁷³. I risultati aggiornati dello studio tedesco ARNO hanno evidenziato un vantaggio anche in sopravvivenza globale per il passaggio ad anastrozolo (HR=0.53, p=0.045)⁷⁵.

La somministrazione di letrozolo per 5 anni dopo 5 anni di terapia adiuvante con tamoxifene ha ottenuto rispetto al placebo una riduzione assoluta di eventi ad un follow-up di 2,4 anni di 2,2% con una proporzione attuariale a 4 anni di 6%⁷⁶. Sulla base di questi risultati lo studio è stato chiuso ma solo l'1% delle pazienti aveva completato il trattamento previsto. I risultati in termini di sopravvivenza indicano che il letrozolo riduce il rischio di morte nelle pazienti con linfonodi-positivi (p=0.035)⁷⁷.

I risultati preliminari dello studio BIG1-98 che confronta il letrozolo al tamoxifene ed alla sequenze di entrambi i farmaci sono stati pubblicati recentemente come confronto diretto tra letrozolo e tamoxifene ad un follow-up mediano di 25.8 mesi escludendo tutti gli eventi occorsi dopo il cambiamento della terapia⁷⁸. Il letrozolo ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da malattia (HR 0.81; p=0.003) e quella libera da riprese a distanza.

Gli effetti collaterali degli inibitori dell'aromatasi sono soprattutto a carico del sistema osteoscheletrico con artro-mialgie, osteoporosi e rischio di fratture. I dati non sono ancora definitivi sul possibile rischio di cardiopatia ischemica

Complessivamente i risultati dei vari studi finora analizzati, pur se con disegni diversi e condotti in categorie diverse di pazienti, indicano un beneficio dall'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi nelle donne in postmenopausa e con tumori in stadi iniziali ed ormonoresponsivi sia se somministrati fin dall'inizio, sia se somministrati in sequenza al tamoxifene dopo 2-3 anni o dopo 5 anni. In assenza dei risultati dei confronti diretti tra le diverse modalità di somministrazione, la strategia ottimale non è nota come pure la durata ottimale. Una nota di cautela va espressa soprattutto sulla mancanza di informazioni sull'efficacia e sugli effetti collaterali a lungo termine.

Per le donne in premenopausa che sviluppano amenorrea o con la chemioterapia o con il tamoxifene gli inibitori dell'aromatasi possono determinare una ripresa del ciclo mestruale anche dopo molti mesi di amenorrea. Pertanto il loro uso da soli è sconsigliato nelle donne di età ≤40 anni mentre in quelle di

età > 40 anni se si decide di iniziare un inibitore dell'aromatasi è opportuno effettuare un monitoraggio seriato dei livelli di estradiolo e gonadotropine⁷⁹.

- **Ablazione ovarica:**

- Analoghi LHRH o misure locali (ovariectomia chirurgica o radioterapica)
- Durata trattamento con analoghi LHRH: almeno 2 anni
- I risultati di alcuni studi randomizzati⁸⁰⁻⁸⁹ indicano che la ablazione ovarica nelle pazienti endocrino-responsive in pre-menopausa potrebbe essere equivalente alla chemioterapia prevalentemente con il regime CMF (un solo studio ha utilizzato un regime contenente antracicline). Tuttavia, mancano studi di confronto tra lo standard terapeutico (chemioterapia+ormonoterapia o tamoxifene da solo) e l'ablazione ovarica + tamoxifene. Su questa base, secondo le linee guida americane (NIH Consensus Conference 2000, NCCN) l'associazione di chemioterapia ed ormonoterapia rimane il trattamento standard e l'ablazione ovarica può essere considerata al posto della chemioterapia in pazienti che rifiutano la chemioterapia o che desiderano preservare la fertilità.
- La metanalisi di Oxford globalmente non indica alcun beneficio dall'aggiunta dell'ablazione ovarica dopo la chemioterapia⁶⁷. Studi recenti^{90-91,85} indicano che l'uso dell'ablazione ovarica nelle pazienti che rimangono in pre-menopausa dopo la chemioterapia possa aumentare il beneficio della chemioterapia, in particolare nelle donne con meno di 40 anni. Questi dati derivano però da analisi retrospettive. Quindi, tale approccio può essere preso in considerazione ma non se ne può raccomandare un uso diffuso nella pratica clinica.

CHEMIOTERAPIA: la chemioterapia adiuvante riduce significativamente il rischio di ripresa e morte nelle pazienti con tumore della mammella operabile indipendentemente dall'età, dallo stato linfonodale, dallo stato recettoriale e dallo stato menopausale anche se il beneficio assoluto è proporzionale al rischio di ripresa della malattia e diminuisce con l'aumentare dell'età.

Tipo: la polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia; i regimi contenenti antracicline con 3 farmaci sono superiori al CMF, anche se il beneficio assoluto è correlato al rischio di ripresa della malattia **EVIDENZA I A**⁶⁷.

- I regimi contenenti antracicline più frequentemente utilizzati:
 - ❖ A o E → CMF (Adriamicina 75 mg/mq o Epirubicina 100 mg/mq ev q 21 gg per 4 cicli → Ciclofosfamide 600 mg/mq ev; Metotrexate 40 mg/mq ev; Fluorouracile 600 mg/mq ev q 21 gg per 8 cicli oppure CMF classico x 4). Uno studio randomizzato multicentrico italiano ha dimostrato un beneficio in DFS nelle pazienti con linfonodi positivi trattate con A → CMF rispetto al CMF⁹²; questi risultati sono confermati dall'analisi combinata di due studi analoghi inglesi che indicano un beneficio sia in DFS che in OS per chi ha ricevuto E → CMF⁹³.
 - ❖ CAF (Ciclofosfamide 100 mg/mq/die per os gg 1-14; Adriamicina 30 mg/mq ev gg 1,8; Fluorouracile 600 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg) per 6 cicli
 - ❖ CEF (Ciclofosfamide 75 mg/mq/die per os gg 1-14; Epirubicina 60 mg/mq gg 1,8; Fluorouracile 500 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg) per 6 cicli
 - ❖ FAC (Fluorouracile 500-600 mg/mq; Adriamicina 50-60 mg/mq; Ciclofosfamide 500-600 mg/mq q 21 giorni) per 4-6 cicli
 - ❖ FEC (Fluorouracile 500-600 mg/mq; Epirubicina 75-100 mg/mq; Ciclofosfamide 500-600 mg/mq q 21 giorni) per 6 cicli

- *Dose antracicline:*

- ❖ Adriamicina: l'utilizzo di basse dosi di adriamicina, rispetto a dosi ottimali (30 mg/mq verso 60 mg/mq) deve essere considerato dannoso⁹⁴; viceversa, sembra che aumentare le dosi al di sopra di 60 mg/mq non determini alcun beneficio⁹⁵.
- ❖ Epirubicina: uno studio randomizzato ha dimostrato che all'interno del regime FEC dosi di epirubicina di 100 mg/mq sono superiori a dosi di 50 mg/mq⁹⁶; in un altro studio è stato concluso che nel regime EC, dosi di epirubicina di 60 mg/mq sono inferiori a dosi di 100 mg/mq⁹⁷. Non esiste alcun studio che ha confrontato schemi contenenti epirubicina alle dosi di 75 o 90 mg/mq rispetto a schemi con dosi di 100 mg/mq. Quindi, si può concludere che dosi di epirubicina di 50 o 60 mg/mq sono sicuramente sub-ottimali mentre non si può escludere che dosi di 75 o 90 (peraltro largamente utilizzate nella pratica clinica) siano egualmente efficaci rispetto alla dose di 100 mg/mq.
- Il regime *CMF classico* (Ciclofosfamide 100 mg/mq/die per os gg 1-14; Metotrexate 40 mg/mq ev gg 1,8; Fluorouracile 600 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg) per 6 cicli e lo *schema AC* (Adriamicina 60 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni) per 4 cicli possono essere usati solo per alcune categorie di pazienti (CMF: pazienti anziane, pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline, pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa; AC: pazienti con condizioni generali che controindicano l'uso di schemi più tossici a tre farmaci).
- *Schedula*: in adiuvante non esiste alcun studio che ha confrontato sia per il regime CMF sia per regimi contenenti antracicline una somministrazione ogni 21 giorni rispetto ad una somministrazione ai giorni 1 e 8 ogni 28 giorni. Per quanto riguarda il CMF, nella malattia metastatica la schedula 1, 8 q 28 è risultata superiore alla schedula q 21⁹⁸.
- *Regimi contenenti taxani ed antracicline*:
 - ❖ A/E C (Adriamicina 60 mg/mq/Epirubicina 90 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni) per 4 cicli seguiti da Taxolo 175 mg/mq q 21 giorni per 4 cicli
 - ❖ TAC (Taxotere 75 mg/mq; Adriamicina 50 mg/mq; Ciclofosfamide 500 mg/mq q 21 giorni) per 6 cicli

Undici studi randomizzati hanno valutato il ruolo dei taxani in sequenza o in combinazione con le antracicline (paclitaxel^{95,99,100,101,102} e docetaxel^{103-4,5,106,107,108}) nella terapia adiuvante delle pazienti con interessamento dei linfonodi ascellari in confronto con regimi contenenti antracicline. Un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da malattia è stato evidenziato in sette studi^{95,99,100,101,102,103,107} ed in sopravvivenza globale in tre^{95,103,105}. I risultati preliminari dello studio BIG 2-98¹⁰⁷ sembrano indicare che l'associazione sequenziale di antracicline e taxani ma non l'associazione concomitante sia superiore ad una chemioterapia non contenente taxani; è però necessario un maggiore follow-up per avere dati definitivi. Allo stato attuale delle conoscenze, quindi, l'utilizzo dei taxani nei regimi di chemioterapia adiuvante, al di fuori di studi clinici, per le pazienti con linfonodi positivi è da ritenersi una valida alternativa terapeutica. In Europa ed in Italia sono stati approvati con questa indicazione il regime TAC ed il regime AC x 4→Paclitaxel x 4.

- **Timing**: in generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 4-5 settimane dall'intervento chirurgico anche se non c'è accordo unanime sul timing ottimale¹⁰⁹⁻¹¹⁰.
- **Durata**: 4-6 cicli di di terapia sono considerati lo standard.
- Al momento attuale una chemioterapia "dose-dense" non trova indicazione al di fuori di studi clinici. In analisi per sottogruppi sembra esserci una maggiore efficacia della terapia dose-dense nelle pazienti recettori ormonali negativi^{111,112} e nelle pazienti HER2 positive^{112,113}.

IMMUNOTERAPIA

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dei primi tre studi randomizzati che hanno valutato l'anticorpo monoclonale anti-HER2 Trastuzumab successivo o concomitante alla chemioterapia adiuvante nelle pazienti HER-2 positive (IHC 3+ o FISH/CISH amplificati).

Due studi¹¹⁴ hanno confrontato la chemioterapia in associazione al trastuzumab settimanale con la chemioterapia da sola e hanno evidenziato un netto vantaggio in riduzione del rischio di recidiva (circa il 50%) e in aumento della sopravvivenza globale.

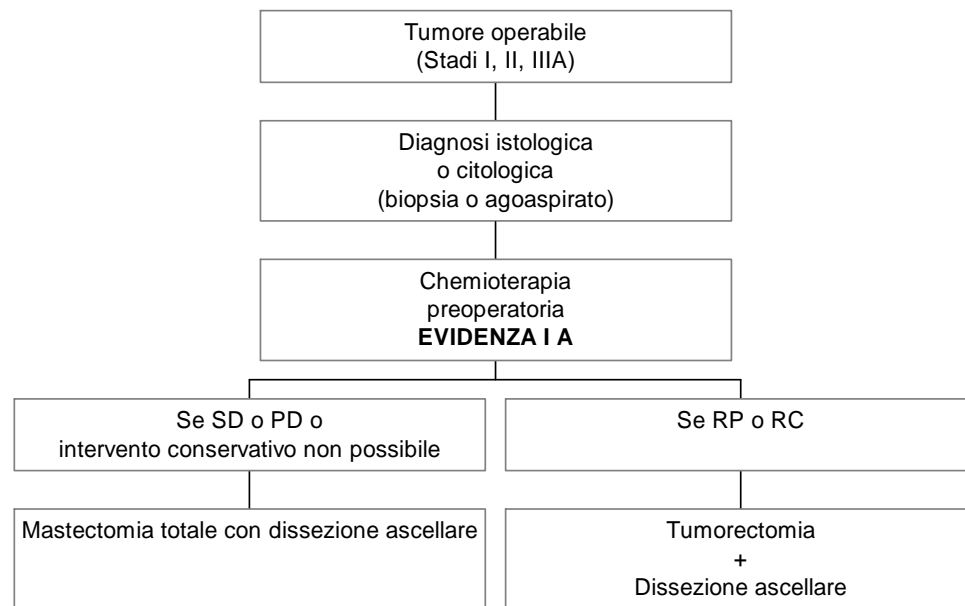
Il terzo studio¹¹⁵ ha randomizzato le pazienti dopo chemioterapia e radioterapia adiuvanti a Trastuzumab ogni 3 settimane (per 1 o 2 anni) o a controllo. Il trastuzumab per un anno riduce in maniera significativa il rischio di recidiva. Recentemente è stato anche confermato il beneficio in termini di sopravvivenza globale dall'uso del Trastuzumab sequenziale a tutti i trattamenti adiuvanti¹¹⁶.

Esistono altri due studi randomizzati che hanno confrontato una chemioterapia adiuvante con o senza trastuzumab. Il primo di questi studi¹¹⁷, non ancora pubblicato in estenso, ha confrontato un regime contenente antracicline e docetaxel in sequenza con lo stesso regime in associazione al trastuzumab somministrato contemporaneamente al docetaxel o con un regime non contenente antracicline con il trastuzumab somministrato fin dall'inizio. Il trastuzumab ha determinato una riduzione significativa del rischio di recidiva in entrambi i bracci, anche se leggermente superiore in quello contenente antracicline (51% vs 39%). Nell'altro studio¹¹⁸, 232 pazienti N-ad alto rischio ed N+ con tumori HER-2 positivi con la metodica CISH sono state randomizzate a ricevere 3 cicli di vinorelbina o docetaxel in contemporanea al trastuzumab per complessive 9 settimane prima della somministrazione di 3 cicli di FEC. Ad un follow-up di 3 anni si è osservata una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidive in assenza di cardiotossicità.

Nelle pazienti che hanno ricevuto trastuzumab in contemporanea ai taxani dopo un regime contenente antracicline è stato registrato un significativo aumento di cardiotossicità. Quindi, l'aggiunta del Trastuzumab alla chemioterapia adiuvante nelle pazienti HER-2 positive (> 13.000 pazienti randomizzate) determina un sicuro beneficio in termini di rischio di recidiva. Allo stato attuale non è però ancora possibile definire il miglior modo di somministrazione del farmaco (concomitante o sequenziale alla CT; con o senza un regime contenente antracicline) e la durata ottimale (uno o due anni oppure una durata inferiore). Per quanto riguarda la cardiotossicità è sicuramente necessario attendere un più lungo follow-up di questi studi per valutare il grado di reversibilità.

E' importante sottolineare che In Italia, da dicembre 2005, il trastuzumab come terapia adiuvante poteva essere utilizzato in base alla Legge 648 all'interno di un protocollo AIFA, mentre da agosto 2006 è stata concessa l'indicazione al di fuori di ogni protocollo per "il trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER-2- positivo dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile)". L'utilizzo del farmaco deve essere preceduto dalla registrazione sul sito dell'AIFA riservato ai farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio (<https://aifa-onco.agenziafarmaco.it>).

➤ 7.3. TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA

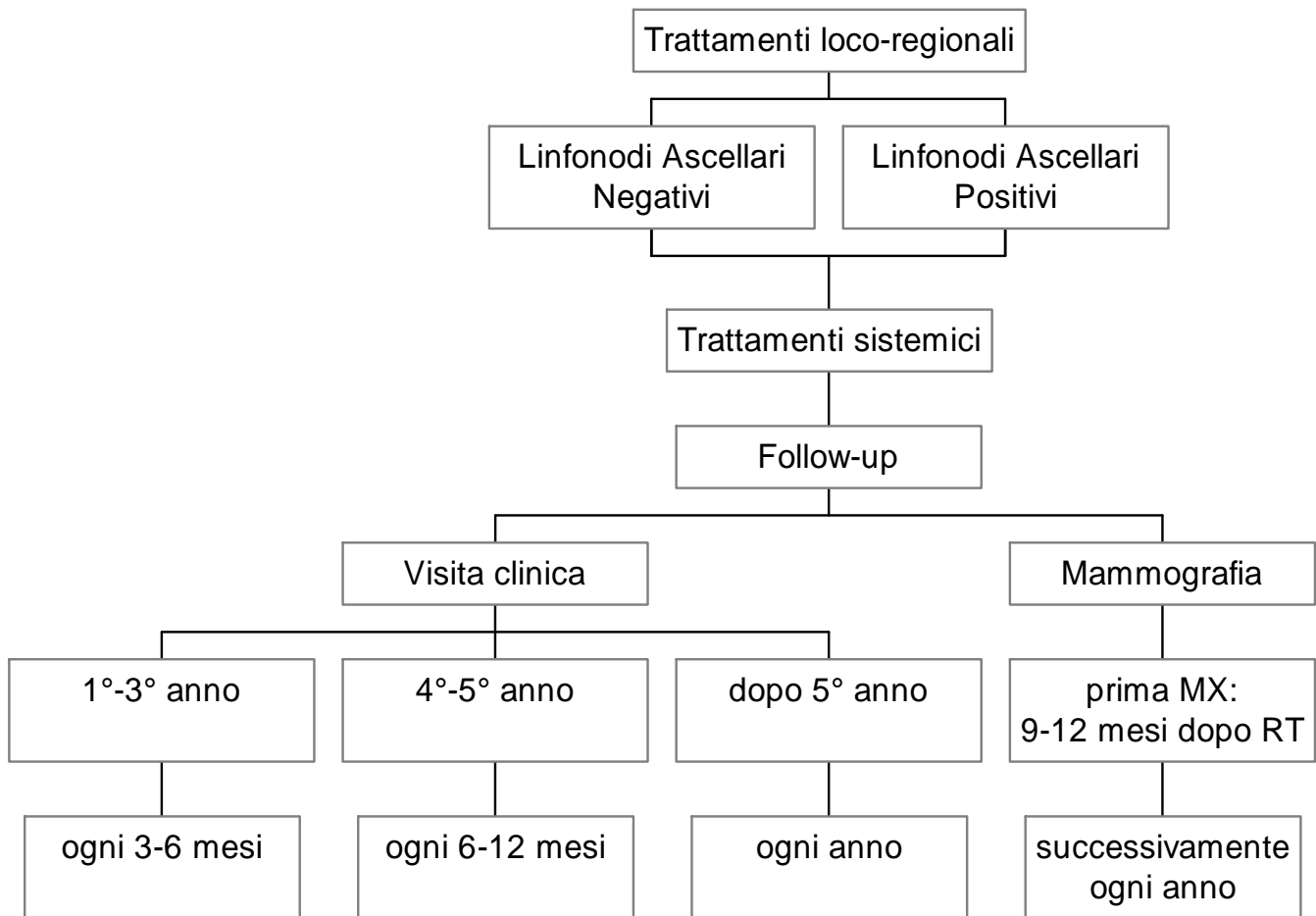


- L'uso della CT preoperatoria nei tumori operabili può essere consigliato nelle pazienti che desiderano una chirurgia di tipo conservativo ma che non sono candidabili d'emblée a questo tipo di intervento per le dimensioni della neoplasia. Dalla revisione delle varie casistiche, infatti, la percentuale di risposte cliniche risulta pari al 60-90% con una percentuale di risposte cliniche complete oscillanti tra il 6 ed il 65% e la possibilità di effettuare un intervento conservativo nei casi candidati alla mastectomia è pari al 20-30%. Viceversa la percentuale di risposte patologiche complete che sembrerebbe correlarsi ad un miglioramento della sopravvivenza, nonostante l'introduzione dei taxani, non è particolarmente elevata oscillando tra il 10 ed il 30%. E' stata pubblicata una meta analisi di 9 studi randomizzati e pubblicati su riviste internazionali che hanno confrontato la chemioterapia preoperatoria con la chemioterapia adiuvante convenzionale utilizzando lo stesso regime nei due bracci¹¹⁹. Sono stati anche inclusi studi in cui una terapia neoadiuvante era seguita dopo l'intervento chirurgico da una terapia adiuvante con lo stesso regime. Il rischio delle recidive loco-regionali (22%) è stato significativamente più elevato con il trattamento neoadiuvante anche se questo aumento si è osservato soprattutto negli studi in cui la radioterapia era utilizzata come unica terapia locale ed è compatibile con la bassa percentuale di pCR ottenuta indipendentemente dal regime chemioterapico utilizzato. La percentuale di interventi conservativi è stata estremamente variabile tra i diversi studi anche se in cinque era significativamente più elevata nel braccio della chemioterapia primaria.
- A tutt'oggi il regime chemioterapico ottimale non è noto anche se la percentuale di risposte patologiche complete più elevate è stata osservata con regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza¹²⁰⁻¹²¹.
- Nelle pazienti con tumori che presentano una aumentata espressione del c-erb B2, uno studio randomizzato ha valutato l'aggiunta del trastuzumab ad una chemioterapia sequenziale con paclitaxel per 4 cicli e FE₇₅C per 4 cicli¹²². Lo studio che prevedeva l'arruolamento di 164 pazienti è stato chiuso prematuramente con solo 42 pazienti randomizzate per un marcato aumento di pCR osservate con l'utilizzo del trastuzumab (65.2% vs 26%) anche se questo non si è tradotto in un aumento degli interventi conservativi per la difficoltà delle metodiche diagnostiche disponibili ad evidenziare la regressione completa del tumore o per scelta delle pazienti. La cardiotossicità è stata modesta alle dosi e con il numero di cicli di epirubicina selezionati. Ulteriori informazioni sull'attività, sulla tossicità ed anche sull'efficacia di questo

regime potranno aversi ad un più lungo follow-up e con una casistica più ampia visto che lo studio continua ad arruolare le pazienti nel solo braccio con il trastuzumab.

- Una OT neoadiuvante è stata valutata nelle pazienti in postmenopausa con tumori ormonoresponsivi e non suscettibili di interventi conservativi. In due studi randomizzati il letrozolo ha determinato un aumento delle risposte obiettive e degli interventi conservativi rispetto al tamoxifene¹²³⁻¹²⁴. Un recente studio di fase II ha mostrato una buona attività dell'exemestane utilizzato come terapia primaria nelle pazienti anziane¹²⁵.
- I trattamenti radioterapico ed ormonale successivi sono identici a quelli delle pazienti trattate con terapia adiuvante (vedi paragrafi 7.1 e 7.2).

➤ 7.4. FOLLOW-UP¹²⁶⁻¹²⁷



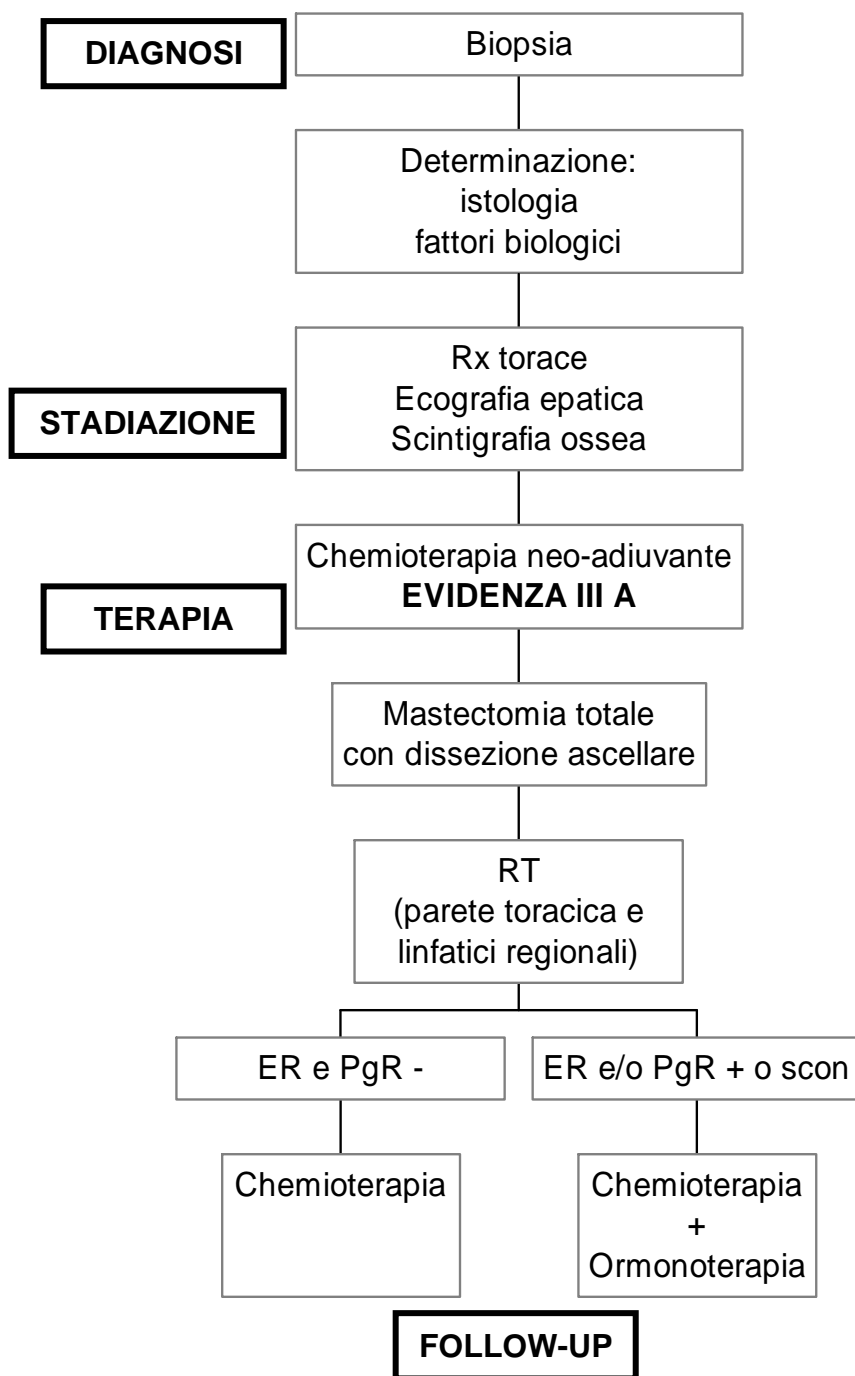
- Allo stato attuale non esiste una evidenza che l'esecuzione di routine degli esami sottoindicati possa portare a dei reali benefici nella gestione del tumore della mammella:
 - Esame emocrocitometrico e profilo biochimico
 - Rx torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica
 - Marcatori tumorali

Tali si basano sulle linee guida dell'ASCO la cui revisione è stata recentemente pubblicata.

Un editoriale di Hortobagyi¹²⁸ di qualche anno fa, partendo dall'osservazione che alcuni sottogruppi ristretti di pazienti con carcinoma mammario metastatico possono essere guarite (pazienti con localizzazioni singole), propone di modificare il tipo di follow-up attuale sostituendolo con un monitoraggio postoperatorio più intensivo allo scopo di diagnosticare la malattia metastatica in una fase il più precoce possibile. Le recenti linee guida dell'ASCO però non hanno preso in considerazione tale osservazione.

Per le pazienti asintomatiche in trattamento con tamoxifene è consigliabile una semplice visita ginecologica annuale senza alcun esame strumentale.

8. STADIO III O CARCINOMA INFIAMMATORIO



- Il regime chemioterapico ottimale non è ancora definito ma dovrebbe contenere antracicline e/o taxani^{129-130,120,121}.
- Per alcune categorie di pazienti non candidate alla chemioterapia (ad es. pazienti anziane con età >70 anni o con affezioni morbose concomitanti) può essere ritenuta accettabile una terapia neo-adiuvante ormonale (tamoxifene o inibitori dell'aromatasi) se la neoplasia è caratterizzata da una positività per i recettori ormonali¹³¹.
- Una chirurgia di tipo conservativo può essere presa in considerazione per le pazienti che ottengono una ottima risposta dopo il trattamento neo-adiuvante¹³².
- Le pazienti con carcinoma infiammatorio, in considerazione della loro prognosi particolarmente sfavorevole, possono non necessitare di un trattamento chirurgico sulla mammella ma eventualmente di un trattamento radiante.

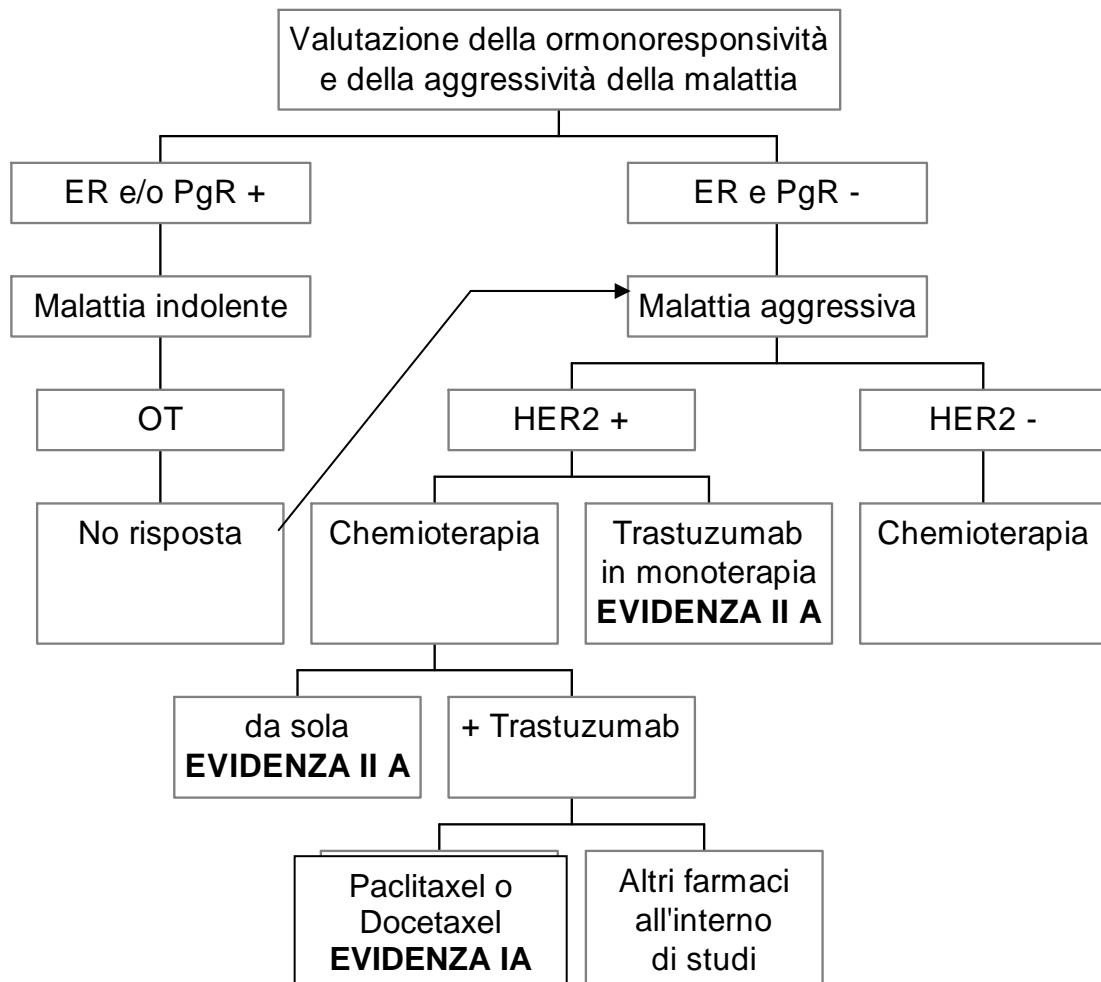
9. RECIDIVA LOCO-REGIONALE

- Tra il 10% e il 35% delle donne trattate per carcinoma mammario vanno incontro ad una recidiva locoregionale¹³³. Circa l'80% di queste recidive compaiono nei primi due anni dopo la terapia. Le recidive loco-regionali possono essere accompagnate o meno da recidive a distanza.
- La prognosi delle pazienti con recidiva locoregionale sembra essere peggiore rispetto a quella delle pazienti che non vanno incontro a recidiva con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni di circa il 52%. Da un punto di vista prognostico la recidiva locale post-mastectomia ha una prognosi peggiore rispetto alla recidiva dopo chirurgia conservativa. Un trattamento loco(regionale) con intento curativo va sempre preso in considerazione nelle pazienti non metastatiche.
- Dopo asportazione di recidiva locale in paziente precedentemente mastectomizzata ma non irradiata, la RT adiuvante sulla parete è raccomandata.
- L'uso dell'ormonoterapia con Tamoxifene successiva al trattamento locale è raccomandato nelle pazienti con recettori ormonali positivi o sconosciuti¹³³.
- Allo stato attuale non esiste un consenso sull'opportunità o meno di eseguire una chemioterapia in caso di recidiva loco-regionale in quanto non sono disponibili risultati di studi randomizzati e, come viene indicato da una recente review sull'argomento¹³⁴, viene raccomandato l'inserimento di queste pazienti all'interno di studi controllati; se non vi è la possibilità di partecipare ad uno studio di questo tipo sembra comunque ragionevole sottoporre le pazienti ad un trattamento chemioterapico che, come dimostrato da dati retrospettivi¹³⁵, potrebbe determinare un beneficio in termini di sopravvivenza (sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale).

10. STADIO IV

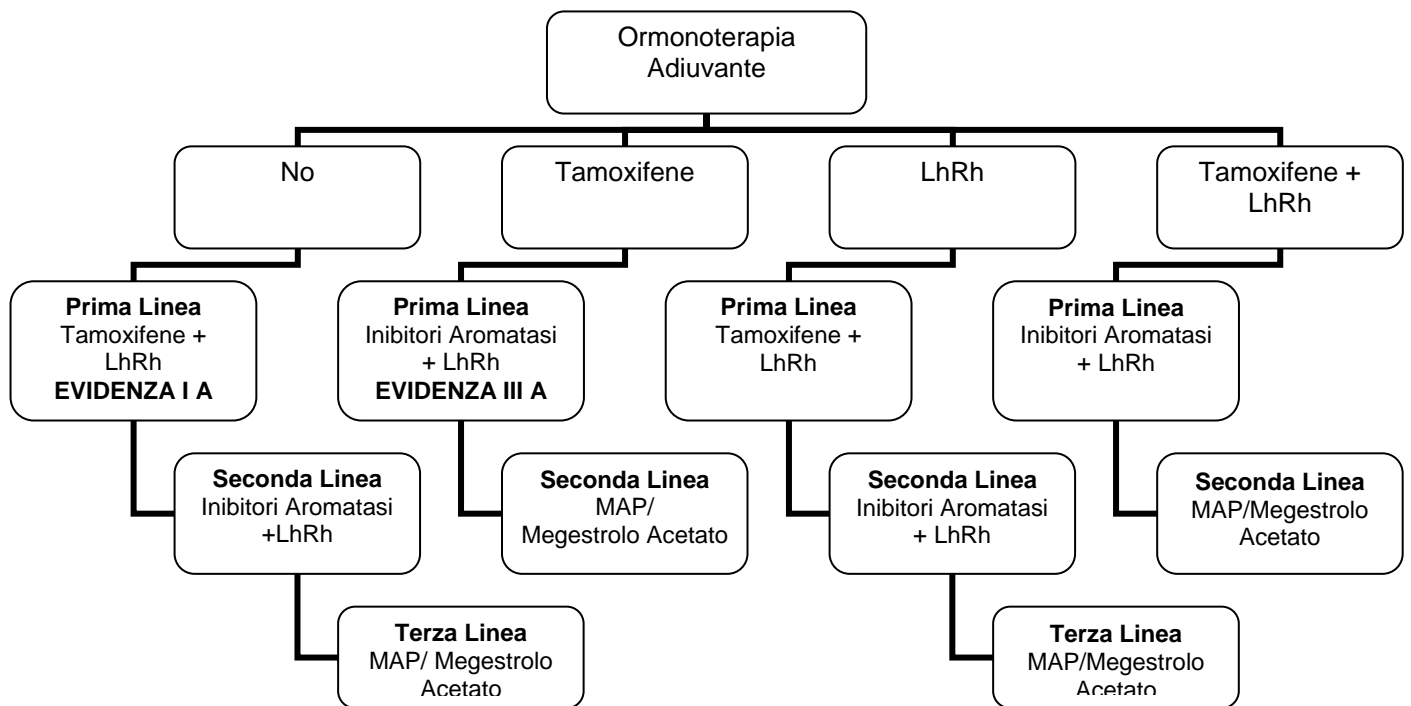
Solo il 7% circa dei tumori della mammella si presenta all'esordio come malattia metastatica. La maggior parte dei casi viene diagnosticata in pazienti con pregressa storia di neoplasia mammaria già trattata. Circa il 30% delle pazienti N- ed il 70% di quelle N+ presenta a 10 anni una ripresa di malattia. Dopo aver documentato una ripresa della malattia è opportuno eseguire una ristadiazione. In base alle caratteristiche cliniche della malattia le pazienti vengono suddivise a basso rischio (malattia indolente) ed a rischio intermedio/alto (malattia aggressiva). Pertanto la scelta della terapia sistemica verrà effettuata tenendo conto di queste caratteristiche, dei due fattori predittivi validati e cioè lo stato recettoriale ormonale e l'aumentata espressione del *HER2* e delle preferenze della paziente. E' importante ricordare che il trattamento della malattia metastatica è essenzialmente palliativo con poche pazienti lungo sopravvivenuti (2-3%), quindi gli obiettivi sono il prolungamento della sopravvivenza ed il miglioramento dei sintomi che devono però essere bilanciati con il mantenimento di una adeguata qualità di vita e con una tossicità accettabile.

➤ 10.1. TERAPIE SISTEMICHE

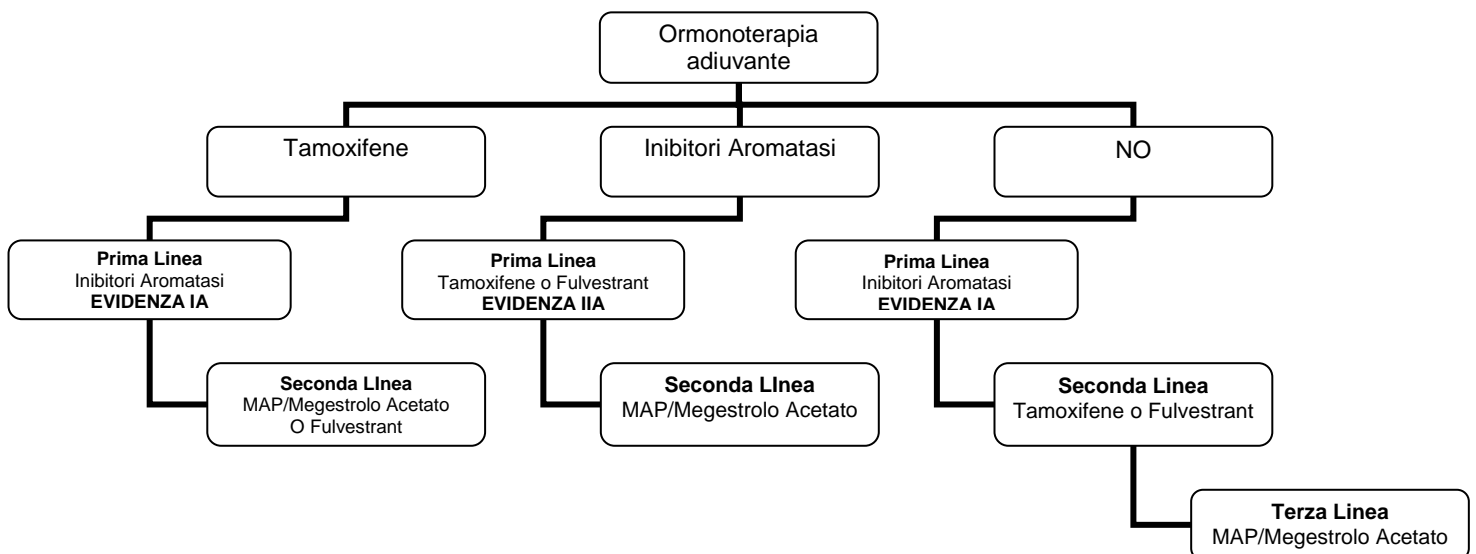


- Nella definizione di malattia indolente e malattia aggressiva rimane fondamentale il giudizio clinico e si può fare riferimento ai seguenti parametri:

- Malattia indolente: lungo DFS, precedente risposta a OT, età > 35 anni, metastasi ossee e/o ai tessuti molli, numero limitato di lesioni metastatiche.
- Malattia aggressiva: breve DFS, no risposta a OT, età < 35 anni, metastasi viscerali, presenza di numerose lesioni.
- **ORMONOTERAPIA: è indicata nelle pazienti con recettori ormonali positivi e in assenza di una malattia aggressiva**
- **Pre-menopausa**



- **Post-menopausa**



Premenopausa

- LhRh + Tamoxifene: nelle pazienti in premenopausa l'associazione è superiore sia all'LhRh da solo che al tamoxifene da solo¹³⁶⁻¹³⁹.

Postmenopausa

- Inibitori dell'aromatasi¹⁴⁰⁻¹⁴²: anastrozolo, letrozolo ed exemestane sono stati confrontati con il tamoxifene in pazienti con malattia metastatica e recettori ormonali positivi o sconosciuti nel trattamento di 1^a linea ed hanno dimostrato una attività/efficacia sovrapponibile o superiore raggiungendo un livello di evidenza 1. Nel trattamento di seconda linea il confronto è stato fatto con il megestrolo acetato o con l'aminoglutetimide e ugualmente un vantaggio significativo è stato ottenuto con tutti e tre gli inibitori dell'aromatasi almeno per uno degli obiettivi di attività e/o efficacia raggiungendo un livello di evidenza 1.
- Fulvestrant¹⁴³⁻¹⁴⁴: approvato per le pazienti pretrattate o resistenti al tamoxifene negli USA ed in Europa. Nel trattamento di 2^a linea ha dimostrato una efficacia sovrapponibile all'anastrozolo nelle pazienti resistenti al tamoxifene¹⁴⁵ mentre paragonato al tamoxifene nel trattamento di 1^a linea è risultato inferiore al tamoxifene in termini di tempo al fallimento mentre non sono state riscontrate differenze in tempo alla progressione¹⁴⁶.

- **CHEMIOTERAPIA:**

- **Indicazioni:** malattia con recettori ormonali negativi, malattia aggressiva con metastasi viscerali multiple o "life threatening", pazienti giovani con metastasi viscerali

- **Tipo:**

- Polichemioterapia più attiva della monochemioterapia¹⁴⁷ anche se un aumento delle risposte obiettive determina raramente un beneficio in sopravvivenza che viene influenzata dai trattamenti messi in atto alla progressione

I regimi più frequentemente utilizzati:

- pazienti non pretrattate con antracicline:

CAF/FAC, FEC, A/ED (doxorubicina/epirubicina e docetaxel); A/ET (doxorubicina/epirubicina e paclitaxel),

-pazienti pretrattate con antracicline: docetaxel/capecitabina. o paclitaxel gemcitabina (questi ultimi due regimi sono approvati per le pazienti pretrattate con antracicline), CMF

-pazienti pretrattate con antracicline e/o taxani

capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, doxorubicine liposomiali

❖ Monochemioterapia

❖ Farmaci molto attivi:

- Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali

- Taxani: paclitaxel, docetaxel

- Alcaloidi della vinca: vinorelbina

❖ Farmaci moderatamente attivi:

- Ciclofosfamide

- Fluorouracile

- Metotrexate

- Mitoxantrone

- Mitomicina C

- Fluoropirimidine orali: capecitabina

- Cisplatino

- Carboplatino

- Gemcitabina

- Ifosfamide

- Altri

I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di una malattia aggressiva allorchè è necessaria una rapida riduzione della massa tumorale mentre una monochemioterapia può rappresentare il trattamento di scelta nella malattia indolente, nelle pazienti anziane (>70 anni), nelle pazienti con riserva midollare ridotta a causa di metastasi ossee multiple e/o pregressa RT palliativa o nei casi in cui sia necessario limitare gli effetti collaterali (ad es. comorbidità).

Durata: la durata ottimale del trattamento chemioterapico non è nota soprattutto con i “nuovi” agenti chemioterapici per la comparsa di effetti collaterali. L’obiettivo è quello di ottenere una risposta il più possibile duratura ma mantenendo una qualità di vita accettabile.

Una volta ottenuta una stabilizzazione della malattia potrebbe essere utile sospendere il trattamento chemioterapico ed utilizzare terapie meno tossiche (ad es ormonoterapia, trastuzumab in monoterapia, ecc)

- **IMMUNOTERAPIA**

- **Trastuzumab**

Le metodiche da usare per valutare lo stato dell’HER2 sono la immunoistochimica (IHC), la FISH o la CISH.

- **Indicazioni:** sono candidate a terapia con Trastuzumab le pazienti con tumore IHC 3+ o FISH positivo; i tumori IHC 2+ dovrebbero essere ritestati con la metodica FISH o CISH¹⁴⁸.
- **Modalità di somministrazione:** settimanale alla dose di 2mg/Kg dopo una dose carico di 4 mg/Kg. Possibile una somministrazione trisettimanale anche se mancano studi randomizzati di confronto tra le due modalità.
 - *Monoterapia:* nelle pazienti pre-trattate con varie linee di chemioterapia, o con malattia indolente, o in presenza di comorbidità,
 - *Combinazione con agenti chemioterapici:* efficacia superiore se associato per effetto additivo o sinergico con diversi antitumorali. Le combinazioni più utilizzate: paclitaxel ogni 3 settimane (studio randomizzato di fase III)¹³⁹ o paclitaxel settimanale, docetaxel trisettimanale¹⁵⁰ o settimanale, vinorelbina, capecitabina, doxorubicina liposomiale, derivati del platino. Il trattamento con trastuzumab andrebbe iniziato il più precocemente possibile ma se non utilizzato come terapia di prima linea dovrebbe comunque essere preso in considerazione come alternativa terapeutica nel decorso della malattia.
- **Durata:** teoricamente il trattamento con trastuzumab andrebbe sospeso alla progressione della malattia ma dati recenti sembrano indicare l’utilità di continuarlo in combinazione con altri agenti chemioterapici almeno in pazienti selezionate in base alla precedente risposta al trattamento. Quindi, anche se non esistono studi confirmatori, sembra un’opzione possibile continuare il trastuzumab cambiando la chemioterapia se si ha progressione di malattia.
- **Monitoraggio:** è consigliabile il monitoraggio della LVEF con MUGA o ecocardiogramma ogni 3 mesi ed un controllo TAC o RM dell’encefalo in condizioni basali e periodicamente vista l’elevata incidenza in queste pazienti di metastasi cerebrali.

BIFOSFONATI:

- **Indicazioni:** nelle pazienti che ricevono terapia sistemica (OT o CT) con:
 - ❖ Lesioni osteolitiche o miste visibili alla radiografia standard (**EVIDENZA I A**)
 - ❖ Lesioni visibili alla scintigrafia ossea e alla TC/RMN
 - ❖ Ipercalcemia
- **Farmaci e dosi:**
 - ❖ Pamidronato 90 mg in 1-2 ore di infusione
 - ❖ Zoledronato 4 mg in 15 minuti di infusione (**EVIDENZA I A**)¹⁵¹
 - ❖ Ibandronato¹⁵²⁻¹⁵³:
 - 6 mg in infusione ev di circa 1 ora ogni 3-4 settimane.

- 50 mg al giorno per os. Le compresse devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino (almeno 30 minuti).

❖ **Durata:**

- ❖ La durata consigliata del trattamento con bifosfonati è 2 anni anche se non è stata stabilita una durata ottimale; si consiglia pertanto di continuare la terapia fino a quando non si verifica un sostanziale peggioramento nel performance status della paziente.

- **Tossicità:**

Recentemente sono state rese note ulteriori informazioni in merito agli effetti collaterali dei bifosfonati ed in particolare dello zoledronato. La tossicità più importante è il rischio di danno renale dato dalla somministrazione di questo farmaco¹⁵⁴; infatti, tutti i pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli della funzionalità renale e sono necessari aggiustamenti della dose per chi ha una funzione renale compromessa. Sembra però che una semplice misura della creatinina sierica possa non essere sufficiente per identificare una lieve insufficienza renale¹⁵⁵. Una seconda tossicità degna di nota anche se meno frequente è l'osteonecrosi della mascella-mandibola. I primi casi sono stati segnalati in riviste di chirurgia odontoiatrica già dal 2001 e recentemente sono stati pubblicati altri lavori^{156,157} che riportano una incidenza di osteonecrosi della mandibola del 2.9% nelle pazienti con tumore della mammella trattate sia con acido zoledronico che con pamidronato. La durata del trattamento sembrerebbe essere il fattore di rischio più importante ma anche il tipo di difosfonato (acido zoledronico > pamidronato) e procedure dentarie effettuate durante il trattamento avrebbero un ruolo¹⁵⁷. Sono state anche preparate delle linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento di questa complicanza¹⁵⁸.

➤ **10.2. CHIRURGIA**

- Mastectomia a scopo palliativo: La rimozione del tumore primitivo in presenza di metastasi a distanza non viene abitualmente raccomandata. Recentemente però in uno studio retrospettivo viene riportata una riduzione della mortalità per le pazienti che vengono sottoposte ad intervento chirurgico sul tumore primitivo soprattutto se i margini sono liberi da malattia e se la sede metastatica sono le ossa¹⁵⁹. In un altro studio sempre retrospettivo l'intervento chirurgico sul tumore primitivo ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione e non significativamente (solo un trend) la sopravvivenza globale¹⁶⁰. Studi prospettici sono quindi necessari per definire l'utilità della chirurgia sul tumore primitivo.
- Metastasi vertebrali con compressione spinale
- Metastasi viscerali singole: fegato, polmone
- Fratture patologiche
- Versamenti pleurici o pericardici
- Metastasi cerebrali singole

➤ **10.3. RADIOTERAPIA**

- Ruolo palliativo:
 - Tumore primitivo sintomatico non operabile
 - Metastasi osse dolorose o litiche a rischio di frattura

- Metastasi cerebrali sintomatiche
- Compressione midollare metastatica
- Consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale
- Consolidamento dopo fissazione di fratture patologiche
- Sindrome mediastinica
- Possibile ruolo “radicale” nelle localizzazioni singole non aggredibili chirurgicamente

➤ **10.4. TERAPIA RADIOMETABOLICA**

- Ruolo nella palliazione del dolore da localizzazioni ossee diffuse con Stronzio-89(⁸⁹Sr) o nuovi derivati¹⁶¹. Esistono due studi che confrontano lo ⁸⁹Sr con radioterapia transcutanea e placebo e che indicano come lo ⁸⁹Sr sia più attivo del placebo e ugualmente efficace alla radioterapia transcutanea.

11. CARCINOMA MAMMARIO NELLA DONNA ANZIANA

In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne > 65 anni è 262/100.000/anno e la mortalità è 117.6/100.000/anno¹. Sia l'incidenza che la mortalità sono sensibilmente superiori nell'anziana rispetto alla giovane ed è previsto un aumento dei casi del 72% per il 2025¹⁶². Molti dati mostrano che il tumore della

mammella nella donna anziana ha un profilo prognostico più favorevole; il rischio di recidiva locale dopo intervento conservativo diminuisce con l'età e aumenta la frequenza di metastasi non viscerali^{163,164}. Molti aspetti del trattamento del tumore della mammella possono essere influenzati dall'età della paziente e soprattutto dalle comorbidità, quali per esempio la radioterapia dopo intervento conservativo, la linfadenectomia ascellare, l'ormonoterapia come terapia primaria, la scelta della terapia adiuvante e il trattamento della malattia metastatica.

➤ **Radioterapia dopo intervento conservativo**

La radioterapia rimane parte integrante del trattamento conservativo anche per la donna anziana. Tuttavia, per casi selezionati (T<2 cm e ER+ e c-pN0) con un rischio assoluto di ricaduta locale già esiguo dopo chirurgia adeguata, l'indicazione al trattamento radiante, che comunque deve essere valutata tenendo conto anche di altri aspetti, sembra debole soprattutto in presenza di concomitante ormonoterapia adiuvante¹⁶⁵.

➤ **Linfoadenectomia ascellare**

Nelle donne anziane è consigliata la dissezione selettiva del linfonodo sentinella e la dissezione completa del cavo ascellare deve essere eseguita solo nelle pazienti con linfonodo sentinella positivo e che non presentano controindicazioni all'anestesia generale.

➤ **Trattamento primario**

Uno degli aspetti da prendere in considerazione nel trattamento delle pazienti anziane riguarda la possibilità di evitare la chirurgia sul tumore primitivo ed utilizzare soltanto il tamoxifene. I vari studi che hanno confrontato il tamoxifene da solo verso chirurgia da sola o seguita dal tamoxifene non hanno in genere dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale mentre in quasi tutti questi studi è stato osservato un significativo incremento delle recidive locali nelle pazienti che non ricevevano la chirurgia¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Inoltre l'analisi combinata di 2 di questi studi (lo studio italiano e lo studio inglese) ha dimostrato che la sopravvivenza specifica per tumore della mammella è peggiore nelle pazienti che non ricevevano la chirurgia¹⁶⁹. Pertanto, la chirurgia è da considerarsi standard nelle pazienti anziane così come nelle pazienti non anziane. La ormonoterapia da sola dovrebbe essere presa in considerazione solo in pazienti non eleggibili per la chirurgia o che rifiutano la chirurgia.

➤ **Terapia adiuvante**

- *Ormonoterapia*: Si rimanda alle pagine 20-21.
- *Chemioterapia*: Il ruolo della CT adiuvante nelle pazienti anziane è ancora oggetto di discussione a causa della limitata disponibilità di informazioni sull'argomento. La metanalisi dell'EBCTCG ha stratificato l'efficacia della CT adiuvante per decadi di età. Tuttavia il numero di pazienti di età superiore a 70 anni incluse negli studi randomizzati è molto limitato (soltanto 609 nella metanalisi) per cui non è stato possibile trarre conclusioni sull'efficacia della CT nelle pazienti anziane⁶⁷.

Dal momento che a determinare i risultati terapeutici e la sopravvivenza sono le caratteristiche del tumore e la presenza di comorbidità e non l'età in se stessa, diviene arbitraria la suddivisione tra pazienti anziane e non (cut-off i 70 anni) per decidere se effettuare un trattamento. Infatti, nella consensus conference di St. Gallen, sono state eliminate le raccomandazioni specifiche per le pazienti anziane in quanto considerate arbitrarie e non utili nella scelta del trattamento.

Su queste basi le pazienti anziane rientrano nel gruppo delle pazienti post-menopausali per quali vi è indicazione ad effettuare CT in presenza di un rischio di ricaduta moderato/elevato, tenendo comunque conto del bilancio tra benefici attesi e rischi potenziali. Nelle pazienti post-menopausali è stato dimostrato che la CT in aggiunta al tamoxifene determina un miglioramento dei risultati terapeutici rispetto al solo tamoxifene. In particolare, il beneficio della chemioterapia è stato dimostrato nelle pazienti post-menopausali sia con linfonodi ascellari

positivi che negativi. Nelle pazienti con linfonodi ascellari negativi il beneficio maggiore della chemioterapia è stato ottenuto nel sottogruppo con recettori per gli estrogeni negativi.

Sulla base delle premesse sopra esposte le pazienti anziane candidate a chemioterapia dovrebbero essere trattate con gli stessi schemi utilizzati nelle pazienti giovani.

I trattamenti ritenuti standard sono il CMF classico e i regimi contenenti antracicline quali il FEC, il FAC e l'AC.

La meta-analisi ha dimostrato che i regimi contenenti antracicline determinano un piccolo ma statisticamente significativo incremento della sopravvivenza rispetto ai regimi non contenenti antracicline. Pertanto, in assenza di controindicazioni in particolare di tipo cardiologico, i regimi con antracicline dovrebbero essere preferiti a quelli tipo CMF. Tuttavia, i regimi contenenti antracicline che si sono dimostrati superiori rispetto al CMF, sono quelli che prevedono lo schema di somministrazione 1,8 simile al CMF ed in cui il metotrexate viene sostituito con l'antraciclina. Tali schemi tuttavia sono gravati da una tossicità sia ematologica che non ematologica superiore al CMF. Pertanto si sconsiglia l'uso delle antracicline nelle pazienti di età superiore a 70 anni, in quanto l'età elevata è di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiotoxicità, e a questa si può aggiungere la presenza di altri fattori di rischio cardiologico, quali ipertensione e malattie cardiache. Ne deriva che il CMF classico può essere considerato uno standard di riferimento per il trattamento chemioterapico adiuvante nelle pazienti anziane. Tuttavia con questo schema le pazienti anziane sviluppano una maggiore tossicità rispetto a quelle giovani. Un possibile metodo per ridurre la tossicità del CMF consiste nell'aggiustare la dose del metotrexate sulla base della clearance della creatinina¹⁷⁰⁻¹⁷¹. L'uso di monochemioterapie o trattamenti settimanali deve essere valutato nell'ambito di studi clinici. E' quindi consigliabile inserire le pazienti in studi clinici.

➤ **Malattia metastatica**

- *Ormonoterapia*: Si rimanda alle pagine 31-32.
- *Chemioterapia*: Non esiste uno standard terapeutico.

La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia in termini di risposta ma non di sopravvivenza ed è indicata nelle pazienti in buone condizioni generali.

Nelle maggior parte delle pazienti anziane con carcinoma mammario metastatico candidate a CT, è preferibile comunque scegliere farmaci e schedule che presentano una minore tossicità soprattutto a livello ematologico. Tra questi, i taxani somministrati settimanalmente¹⁷²⁻¹⁷⁶ possono ridurre il rischio di mielosoppressione rispetto a gli stessi farmaci somministrati ogni 21 giorni. Altri chemioterapici con scarsa mielotossicità sono la navelbina¹⁷⁷, la capecitabina e la gemcitabina¹⁷⁸.

12. SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI

➤ 12.1 CARCINOMA MAMMARIO BILATERALE

L'incidenza di carcinoma bilaterale della mammella risulta di poco superiore al 3% di tutti i tumori mammari: più esattamente i tumori sincroni (bilateralità contemporanea) rappresentano lo 0.6% mentre i metacroni costituiscono il 2.2%. Sia per i tumori bilaterali sincroni, sia per il tumore controlaterale metacrono, il trattamento va programmato considerando i due tumori separatamente tenendo conto del risultato estetico.

➤ 12.2 CARCINOMA MAMMARIO MASCHILE¹⁷⁹

Il carcinoma della mammella maschile rappresenta circa lo 0.8% di tutti i tumori della mammella. I fattori di rischio principali includono malattie testicolari, condizioni benigne della mammella, l'età, la familiarità e la sindrome di Klinefelter. Le mutazioni di BRCA2 predispongono allo sviluppo di un carcinoma mammario nell'uomo e sono implicate dal 4 al 14% di tutti i casi. Un review recentemente pubblicata indica che l'81% dei tumori maschili sono ER positivi, il 74% sono PgR positivi e nel 30% sovraesprimono il c-erbB-2. I fattori prognostici sono sovrapponibili a quelli della donna e la sopravvivenza è simile a quella di donne di pari età e stadio. La scelta della terapia adiuvante segue le stesse linee guida del tumore mammario femminile. Nella malattia metastatica la terapia di elezione è l'ormonoterapia; la chemioterapia dovrebbe essere riservata ai pazienti non più responsivi alla ormonoterapia.

➤ 12.3 CARCINOMA MAMMARIO IN GRAVIDANZA

- **Incidenza** Il tumore della mammella può complicare 1 gravidanza su 3000 .
- **Prognosi** La sopravvivenza delle donne con tumore della mammella in gravidanza può essere inferiore a quella delle donne non gravide nei vari stadi¹⁸⁰; tuttavia questa riduzione della sopravvivenza è il più delle volte attribuibile ad un ritardo diagnostico¹⁸¹.
- **Diagnosi e Stadiazione** In presenza di una lesione clinicamente evidente gli esami da effettuare sono l'ecografia e la mammografia che può essere eseguita senza rischi particolari utilizzando schermi appropriati¹⁸². Il 25% delle mammografie in gravidanza danno risultati falsamente negativi per cui è essenziale la biopsia di qualsiasi massa palpabile.
Gli altri esami di stadiazione quali scintigrafia ossea oTC dovrebbero essere evitati soprattutto nel primo trimestre perché le radiazioni possono determinare malformazioni congenite e soprattutto microcefalia.
- **Trattamento** Per le donne nel primo e secondo trimestre sarà la paziente, opportunamente informata, a decidere se interrompere o meno la gravidanza. L'interruzione della gravidanza non sembrerebbe influenzare l'andamento della malattia, tuttavia può essere considerata, in base all'età del feto, se c'è una indicazione ad un trattamento chemioterapico e radioterapico che se rinviati potrebbero peggiorare la prognosi.

La chirurgia è il trattamento primario del carcinoma della mammella operabile in gravidanza e la mastectomia modificata è l'intervento di scelta anche se l'intervento conservativo può essere preso in considerazione sapendo però che la radioterapia deve essere posticipata a dopo il parto.

Se c'è indicazione ad un trattamento chemioterapico adiuvante questo non può essere somministrato nel 1° trimestre per gli elevati rischi di teratogenicità. La chemioterapia dopo il 1° trimestre non si associa ad un alto rischio di malformazioni fetali ma può determinare un parto prematuro o una sofferenza fetale. Gli effetti collaterali immediati ed a lungo termine non sono perfettamente noti. Gli schemi di chemioterapia utilizzati nel 2° e 3° trimestre hanno incluso le antracicline (Il metotrexate può determinare malformazioni fetali) e gli studi pubblicati, su casistiche limitate, hanno riportato una bassa

incidenza di complicanze¹⁸³⁻¹⁸⁴ Per la terapia ormonale da sola o in combinazione alla chemioterapia non ci sono dati sufficienti per dare indicazioni. La radioterapia, se indicata, deve essere iniziata dopo il parto perché può essere pericolosa per lo sviluppo del feto in ogni stadio del suo sviluppo.

13. DEFINIZIONI

Livelli di evidenza

- **I** Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- **II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- **III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- **IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- **V** Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo
- **VI** Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

Forza delle raccomandazioni

- **A** L’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
- **B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- **C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento
- **D** L’esecuzione della procedura non è raccomandata
- **E** Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura

14. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- ¹ Zannetti R, Gafà L, Pannelli F et al. Cancer in Italy 1993-1998: incidence data from cancer registries. Third Volume, Il Pensiero Scientifico Editore, March 2002.
- ² PDQ: “Breast cancer: Screening” (www.nci.nih.gov).
- ³ McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal* 321:624-628, 2000.
- ⁴ PDQ: “Genetics of breast and ovarian cancer” (www.nci.nih.gov).
- ⁵ Thomas DB, Gao DL, Self SG, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *Journal of the National Cancer Institute* 89 (5): 355-365, 1997.
- ⁶ Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, et al. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer: the Russian Federation/World Health Organization study. *European Journal of Cancer* 29A(14): 2039-2046, 1993.
- ⁷ Newcomb PA, Weiss NS, Storer BE, et al. Breast self-examination in relation to the occurrence of advanced breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 91(23): 2020-2028, 1999.
- ⁸ Hackshaw AK and Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis *British Journal Cancer* 88:1047-1053, 2003
- ⁹ Miller AB, To T, et al, for the Canadian National Breast Screening Study-2: Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *Journal of the National Cancer Institute* 92(18): 1490-1499, 2000.
- ¹⁰ Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 63(9):1816-1822, 1989.
- ¹¹ Bobo JK, Lee NC, Thames SF: Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *Journal of the National Cancer Institute* 92(12): 971-976, 2000.
- ¹² The W, Wilson AR. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *European Journal of Cancer* 34(4): 449-450, 1998
- ¹³ “NCI Statement on Mammography Screening” (www.newscenter.cancer.gov)
- ¹⁴ National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Genetic/familial High-Risk assessment breast and ovarian. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf. Accessed September 12, 2005
- ¹⁵ Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al: Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 93:1095-1102, 2001
- ¹⁶ Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al: Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 292:1317-1325, 2004
- ¹⁷ Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351:427-437, 2004
- ¹⁸ Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography in a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) *Lancet* 365:1769-1778, 2005
- ¹⁹ Lehman CD, Blume JD, Weatherall P et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 103:1898-1905, 2005
- ²⁰ Podo F, Sardanelli F, Canese R, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 21: (3 suppl):115-124, 2002
- ²¹ Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM et al. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation Carriers with Breast Magnetic Resonance imaging *JAMA* 295 (20) :2374-2384, 2006.
- ²² Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. New York, NY, Springer-Verlag, 2002.
- ²³ *Histopathology* 1991; 19; 403-410.
- ²⁴ van de Vijver M. J., He Y. D., van 't Veer L. J., Dai H, et al. A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009, Dec 19, 2002.

-
- ²⁵ Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern Pathol* 18: 1305-1320, 2005.
- ²⁶ Potemski P, Kusinska R, Watala C et al. Prognostic Relevance of Basal Cytokeratin Expression in Operable Breast Cancer. *Oncology* 69:478-485, 2005.
- ²⁷ Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch. Mar*;438(3):221-7, 2001.
- ²⁸ Singletary SE and Connolly JL. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the *AJCC Cancer Staging Manual*. *CA Cancer J Clin*; 56:37-47, 2006.
- ²⁹ Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. Vol 124, 966-978, 2000.
- ³⁰ De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res*. Mar;9(3):1039-46, 2003.
- ³¹ Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Internal Medicine* 127(11): 1013-1022, 1997
- ³² Lyman GH, Giuliano AE, Mark R. Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23: 7703-7720, 2005.
- ³³ Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *Journal of Clinical Oncology* 16(2): 441-452, 1998.
- ³⁴ Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 355 (9203): 528-533, 2000.
- ³⁵ Bijker N, Meijnen P, Peterse JL et al. Breast-conserving treatment with and without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten-year results of the European Organisation for research and treatment of cancer randomized phase III trial 10853- A study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24: 2006 (published ahead of print).
- ³⁶ UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma in situ (DCIS) Working Party on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand: Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *The Lancet* 362:95-102, 2003
- ³⁷ Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 24:1031-1036, 2006
- ³⁸ Protocollo FONCAM: I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze; 2001.
- ³⁹ Bryant J, Land S, Allred C, et al. DCIS: NSABP evidence from randomized trials. *Breast* 12:S9, 2003 (suppl 1, abstr S24).
- ⁴⁰ Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353(9169): 1993-2000, 1999.
- ⁴¹ Fisher ER, Redmond C, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 65 (9 Suppl): 2121-8, 1990.
- ⁴² Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90 (18): 1371-88, 1998.
- ⁴³ High PI, Hansen NM, Qi K, et al. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 7:21-7, 2000.
- ⁴⁴ Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 9:272-7, 2002.

-
- ⁴⁵ Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241
- ⁴⁶ Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 11: 19-25, 1992.
- ⁴⁷ van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 11: 15-18, 1992.
- ⁴⁸ Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiotherapy and Oncology* 14(3): 177-184, 1989.
- ⁴⁹ Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *New England Journal of Medicine* 332(14): 907-911, 1995.
- ⁵⁰ Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-1232, 2002
- ⁵¹ Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. *European Journal of Cancer* 31A(10): 1574-1579, 1995.
- ⁵² van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *Journal of the National Cancer Institute* 92(14): 1143-1150, 2000.
- ⁵³ Harris JR, Morrow M. Local management of invasive breast cancer. In "Disease of the Breast". Harris S, Lippman ME, Hellman S (eds); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 487-547, 1996.
- ⁵⁴ Orr R. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – A Bayesian meta-analysis. *Proc. 51st SSO Annual Cancer Symposium & 1st World Congress of Surgical Oncology*; 26-29 marzo 1998; 1:7.
- ⁵⁵ Fisher B, Jeong J-H, Anderson S et al. Twenty-five-year follow-up of a randomised trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347:567-575, 2002
- ⁵⁶ Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery; clinical implications and biologic analysis. *Anna Surg* 232: 1-7, 2000.
- ⁵⁷ Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 13: 2553-2559, 2000
- ⁵⁸ Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer – aq multicenter validation study. *N Engl J Med* 339:941-946, 1998
- ⁵⁹ Nieweg OE, Rutgers EJ, Jansen L et al. Is lymphatic mapping in breast cancer adequate and safe? *World J Surg* 25:780-788, 2001
- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. 200 sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection-no axillary recurrences after a 3-year follow up. *Br J Cancer* 90:1551-1554, 2004
- ⁶⁰ Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003,349:546-553
- ⁶¹ Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Journal of National Cancer Institute*, vol. 94, n° 15: 1143-1150, 2002.
- ⁶² Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 19(5): 1539-1569, 2001.
- ⁶³ Hershman DL, Wang X, McBride R. *Int J Rad Oncol Biol Physics*; 65: 1353–1360, 2006.
- ⁶⁴ Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited-Field Radiation Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*; 95: 1205-1210, 2003.

-
- ⁶⁵ Kuske RR, Winter K, D. Arthur W, et al. A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: Initial outcomes of RTOG 9517. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 565.
- ⁶⁶ Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery : *Arch Surg*. 2003 Nov;138(11):1253-6.
- ⁶⁷ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005.
- ⁶⁸ Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Breast Cancer Res Treat*; 88 (suppl 1) (abs 37), 2004.
- ⁶⁹ Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *Journal of Clinical Oncology* 23:619-629, 2005.
- ⁷⁰ Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-2.
- ⁷¹ Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. Exemestane improves disease-free survival in postmenopausal patients with early breast cancer after two or three years of tamoxifen: a double blind randomized trial. *N Engl J Med* 350:1081-1092,2004
- ⁷² Coombes RC, Paridaens R, Jassem J et al. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 24: 18s, 2006 (abstr LBA527).
- ⁷³ Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al. Switching to Anastrozole Versus Continued Tamoxifen Treatment of Early Breast Cancer: Preliminary Results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *Journal of Clinical Oncology* 23: 5138-5147, 2005.
- ⁷⁴ Jakesz R, Jonat W, Gnani M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366 (9484):455-62, 2005.
- ⁷⁵ Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J et al. Survival benefit of switching to anastrozole after 2 years' treatment with tamoxifen versus continued tamoxifen therapy: The ARNO 95 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 24: 18s, 2006 (abstr 547).
- ⁷⁶ Goss PE Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA:17. *J Natl Cancer Inst* 97: 1262-1271, 2005
- ⁷⁷ Goss PE. Randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women with early breast cancer completing five years of tamoxifen. Presented at the 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, May 2004 abstract 847.
- ⁷⁸ The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 353: 2747-2757, 2005.
- ⁷⁹ Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 24:2444-2447, 2006.
- ⁸⁰ Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, London. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: The Scottish trial. *Lancet* 341: 1293-1298, 1993.
- ⁸¹ Ejlertsen B, Dombernowsky P, Mouridsen HT, et al. Comparable effect of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 66a, 1999 (abstr 248).

-
- ⁸² Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as Adjuvant Therapy in Premenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* Dec 15: 4628-4635, 2002.
- ⁸³ Kaufmann M, Jonat W, Blamey R et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1711-1717.
- ⁸⁴ Schmid P, Untch M, Wallwiener D et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). *Anticancer Res* 2002; 22: 2325-2332.
- ⁸⁵ Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95:1833-1846, 2003.
- ⁸⁶ Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2718-2727.
- ⁸⁷ Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 20: 4621-4627, 2002.
- ⁸⁸ Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J, et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Ann Oncol* 17: 121-1227, 2006.
- ⁸⁹ Roche H, Mihura J, de Lafontan B et al. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal node and receptor positive breast cancer patients: a randomised trial with a 7 years median follow-up. *Eur J Cancer* 1996; 32: 35.
- ⁹⁰ Davidson N, O'Neil A, Vukov A, et al. Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node-Positive, Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188). *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 25 (September 1), 2005: pp. 5973-5982
- ⁹¹ Baum M, Houghton J, Odling-Smee W. Adjuvant Zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP trial. *Breast* 10:S23-S33, 2001 (suppl 1).
- ⁹² De Placido S, De Laurentiis M, De Lena M, et al. A randomised factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer. *Br J Cancer* 92, 467-474, 2005.
- ⁹³ Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF. *Proc Am Soc Clin Oncol.*; 22:4. Abstract 13, 2003.
- ⁹⁴ Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90 (16), 1998.
- ⁹⁵ Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from the adding sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21:976-983, 2003.
- ⁹⁶ French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 1; 19 (3): 602-11, 2001.
- ⁹⁷ Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 15: 3103-3110, 2001.

-
- ⁹⁸ Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer*. 1991;27(8):966-70.
- ⁹⁹ Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23 (16) :3686-3696, 2005.
- ¹⁰⁰ Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. European Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). *J Clin Oncol* 23, 16S (abs n°513), 2005.
- ¹⁰¹ Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FE₉₀C versus 4 cycles of FE₉₀C followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 Trial. *Breast Cancer Res and Treat* 2005; 94:S20 (abs 39).
- ¹⁰² Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073-1079.
- ¹⁰³ Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:2302-2313, 2005.
- ¹⁰⁴ Rochè H Fumoleau P, Spielmann P et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* ,88 (suppl 1) .S16 (abstract 27), 2004.
- ¹⁰⁵ Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 23, 16S (abs n°512), 2005.
- ¹⁰⁶ Brain EG, Bachelot T, Serin D, et al. Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate-risk breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 2367-2371.
- ¹⁰⁷ Crown JP, Francis P, Di Leo A et al. Docetaxel (T) given concurrently with or sequentially to anthracycline-based (A) adjuvant therapy (adjRx) for patients (pts) with node-positive (N+) breast cancer (BrCa), in comparison with non-T adjRx: First results of the BIG 2-98 Trial at 5 years median follow-up (MFU). *Proc Am Soc Clin Oncol* 24:18s, 2006 (abstr LBA519).
- ¹⁰⁸ Bianco AR, De Matteis A, Manzione L et al. Sequential Epirubicin-Docetaxel-CMF as adjuvant therapy of early breast cancer: results of the Taxit216 multicenter phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 24:18s, 2006 (abstr LBA520).
- ¹⁰⁹ Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. *Journal of Clinical Oncology* Feb 18: 584, 2000.
- ¹¹⁰ Shannon C, Ashley S and Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 21:3792-3797, 2003
- ¹¹¹ Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. May 24;295(20):2356, 2006.
- ¹¹² Venturini M, Del Mastro L, Aitini E et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. Dec 7;97(23):1724-33, 2005.
- ¹¹³ Del Mastro L, Bruzzi P, Nicolo G et al. HER2 expression and efficacy of dose-dense anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Br J Cancer*. Jul 11;93(1):7-14, 2005.
- ¹¹⁴ Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005.
- ¹¹⁵ Piccart M, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer
First result of HERA trial. *N Engl J Med* 353: 1659-1672, 2005.

-
- ¹¹⁶ Smith I E. et al. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): disease-free and overall survival after 2 year median follow-up. Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2006
- ¹¹⁷ Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. SABCs 2005.
- ¹¹⁸ Joensuu H, Kellukumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809-820, 2006
- ¹¹⁹ Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:188-194, 2005.
- ¹²⁰ Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. Mar 15;20(6):1456-66, 2002.
- ¹²¹ Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27
J Clin Oncol 13: 2019-2027, 2006.
- ¹²² Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al.: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23 (16):3676-3685, 2005.
- ¹²³ Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for erb B1 and/or erb B2 positive estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 19:3808-3816, 2001.
- ¹²⁴ Eiermann W, Paepke S, Appelfelstedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 12:1527-1532, 2001
- ¹²⁵ M. J. Gil, A. Barnadas, L. Cirera, et al. Primary hormonal therapy with exemestane in patients with breast tumors >3 cm in diameter: Results of a Spanish multicenter phase II trial. Presented at the 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, May 2004.
- ¹²⁶ Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting 24(31): 5091-5097, 2006.
- ¹²⁷ Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 Update of recommendation for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 19(6): 1865-1878, 2001.
- ¹²⁸ GN Hortobagyi. Can we cure limited breast cancer? *Journal of Clinical Oncology* 20(3): 620-623, 2001
- ¹²⁹ Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 40(4): 321-329, 1997.
- ¹³⁰ Berg CD, Swain SM. Results of concomitantly administered chemoradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 4(4): 226-235, 1994.
- ¹³¹ Mustacchi G, Ceccherini R, Dilani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 14: 414-420, 2003
- ¹³² Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *Journal of Clinical Oncology* 10: 976-983, 1992.
- ¹³³ Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 14:1215-1221, 2003

-
- ¹³⁴ Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, et al. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
- ¹³⁵ Rivera E, Holmes FA, Buzdar AU, et al. Fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of disease. *The Breast Journal* 8 (1): 2, 2002.
- ¹³⁶ Boccardo F, Rubagotti A, Perretta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-menopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Annals of Oncology* 5(4): 337-342, 1994.
- ¹³⁷ Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 31A(2): 137-142, 1995.
- ¹³⁸ Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 19(2): 343-353, 2001.
- ¹³⁹ Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *Journal of the National Cancer Institute* 92(11): 903-911, 2000.
- ¹⁴⁰ Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *Journal of Clinical Oncology* 18(22): 3748-3757, 2000.
- ¹⁴¹ Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 18(22): 3758-3767, 2000.
- ¹⁴² Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 19(10): 2596-2606, 2001.
- ¹⁴³ Osborne CK, Pippen J, Jones LM, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of Fulvestrant versus Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *Journal of Clinical Oncology* 20(16): 3386-3395, 2002.
- ¹⁴⁴ Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182, 780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *Journal of Clinical Oncology* 20(16): 3396-3403, 2002.
- ¹⁴⁵ Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. A prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 98:229-238, 2003.
- ¹⁴⁶ Howell A, Robertson JFR, Abram P et al. Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy: A Multinational, Double-Blind, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 22:1605-1613, 2004.
- ¹⁴⁷ Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *Journal of Clinical Oncology* 16: 3439, 1998.
- ¹⁴⁸ Mass R, Sanders C, Charlene K, et al. The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) in the Herceptin pivotal trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 75a, 2000 (abstr 291).
- ¹³⁹ Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine* 344(11): 783-792, 2001.
- ¹⁵⁰ M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic

Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group *J Clin Oncol* 23: 4265-4274, 2005

¹⁵¹ Rosen LS, Gordon D, Antoni BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer Journal* 7(5): 377-387, 2001.

¹⁵² Body JJ, Diel IJ, Lichinister MR. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14:1399-1405, 2003.

¹⁵³ Body JJ, Diel IJ, Lichinister MR. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: result from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *British Journal of Cancer* 90: 1133-1137, 2004.

¹⁵⁴ Chang JT, Green L, Beitz J, et al. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 349:1676-1679, 2003

¹⁵⁵ Jackson G. Safety and compliance of intravenous and oral dosing regimens. Letter to the Editor. *The Oncologist* 10:304-305, 2005

¹⁵⁶ Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases: *J Oral Maxillofac Surg* 62:527-534, 2004

¹⁵⁷ Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors *J Clin Oncol* 2005;23:8580-8587.

¹⁵⁸ Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al: Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice* vol.2, issue 1: 7-14, 2006

¹⁵⁹ Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 24: 2006 (published ahead of print)

¹⁶⁰ Babiera GV, Rao R, Lei F et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 13:776-782, 2006

¹⁶¹ Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, et al. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Oncology* 55 (5): 377-381, 1998.

¹⁶² Alberg AJ and Singh S. Epidemiology of breast cancer in older women: implications for future healthcare. *Drug Aging* 18: 761-772, 2001.

¹⁶³ Veronesi U et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term result of randomized trial. *Eur. J Cancer*, 26: 668-670, 1990.

¹⁶⁴ Holmes FF. Clinical course of cancer in the elderly. *Cancer Control* 1: 108-114, 1994.

¹⁶⁵ Hughes KS, Schnaper L, Berry D, et al. Comparison of lumpectomy plus tamoxifen with and without radiotherapy in women 70 years of age or older who have clinical stage I, estrogen receptor positive (ER+) breast carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 24a, 2001 (abstr 93).

¹⁶⁶ Gazet JC, Ford H, Coombes RC. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 20 : 207-214, 1994

¹⁶⁷ Robertson JFR, Todd JH, Ellis IO et al. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *Br J Med* 297: 917-918, 1988

¹⁶⁸ Bates T, Riley DL; Fallowfield L et al. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. *Br J Surg* 78: 591-594, 1991

¹⁶⁹ Mustacchi G, Ceccherini R, Pluchimotta A et al. Results of adjuvant treatment in breast cancer women aged more than 70: Italian Cooperative Group experience. *Tumori* 88 (Suppl 1): s83-S85, 2002

¹⁷⁰ Gelman RS, Taylor SG. Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 12: 1404-1413, 1984.

¹⁷¹ Balducci L, Extermann M. Cancer chemotherapy in the older patient. What the medical oncologist needs to know. *Cancer* 80 (7): 1317-1322, 1997.

¹⁷² D. Seidman, D. Berry, C. Cirrincione et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour(h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer

(MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. Presented at the 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, May 2004.

¹⁷³ Raff JP, Rajdev L, Malik U, et al. Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004 Feb;4(6):420-7.

¹⁷⁴ Hainsworth JD et. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 19: 3500-3505, 2001.

¹⁷⁵ Perez EA et al. Multicenter phase II trial of paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 4216-4223, 2001.

¹⁷⁶ Del Mastro L, Perrone F, Repetto L et al. Weekly paclitaxel as first chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol* 16 (2): 253-258, 2005.

¹⁷⁷ Sorio R, Robieux I, Galligioni E et al. Pharmacokinetics and tolerance of vinorelbine in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 33: 301, 1997.

¹⁷⁸ Luftner D, Flath B, Akrivakis C et al. Gemcitabine for palliative treatment in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 124: 527-531, 1998.

¹⁷⁹ Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann of Int Med* vol 137, n 8, 678-687, 2002.

¹⁸⁰ Guinee VF, Olsson H, Moller T et al: Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 343:1587-1589, 1994

¹⁸¹ Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 67:869-872, 1991.

¹⁸² Barnavon Y, Wallach MK: Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 171: 347-352, 1990.

¹⁸³ Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *Journal of Clinical Oncology* 17:855-861, 1999

¹⁸⁴ Giancalone PL, Laffargue F, Benos P: Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 86:2266-2272, 1999